

Aus der Medizinischen Klinik der Philipps-Universität
Marburg/Lahn
(Direktor: Professor Dr. G. A. Martini)

KLINIK UND THERAPIE VON
AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

Eine Zusammenstellung und Auswertung der
Krankenunterlagen von Patienten mit ausgewählten
Erkrankungen von Autoimmuncharakter
(Idiopathische thrombozytopenische Purpura,
immun-hämolytische Anämie, Lupus erythematodes,
Pseudo-Lupus erythematodes Syndrom, Sklerodermie,
Dermatomyositis, Wegener'sche Granulomatose,
Sjögren Syndrom, Felty Syndrom)
von 1965 - 1976 aus der
Medizinischen Universitätsklinik Marburg/Lahn

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

WOLFGANG ORTMANN

aus Wernigerode/Harz

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Klinik der Philipps-Universität
Marburg/Lahn
(Direktor: Professor Dr. G.A. Martini)

KLINIK UND THERAPIE VON
AUTOIMMUNERKRANKUNGEN

Eine Zusammenstellung und Auswertung der
Krankenunterlagen von Patienten mit ausgewählten
Erkrankungen von Autoimmuncharakter
(Idiopathische thrombozytopenische Purpura,
immun-hämolytische Anämie, Lupus erythematodes,
Pseudo-Lupus erythematodes Syndrom, Sklerodermie,
Dermatomyositis, Wegener'sche Granulomatose,
Sjögren Syndrom, Felty Syndrom)
von 1965 - 1976 aus der
Medizinischen Universitätsklinik Marburg/Lahn

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

WOLFGANG ORTMANN

aus Wernigerode/Harz

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 18. November 1977

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath

Referent: Prof. Dr. med. C.-P. Sodomann

Correferent: Prof. Dr. med. C. Eschenbach

1.	EINLEITUNG	6
2.	FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT	7
3.	METHODEN	8
3.1.	Materialzusammenstellung	8
3.1.1	Krankengeschichten stationärer Aufenthalte	8
3.1.2	Krankengeschichten ambulanter Aufenthalte	8
3.1.3	Korrespondenz mit Hausärzten	9
3.1.4	Krankenbesuche	9
3.2.	Materialauswertung	9
3.2.1	Exstirpationsbogen	9
3.2.2	Tabellarische Auswertung	10
3.2.3	Einzelkasuistik	10
3.3.	Statistik	10
3.4.	Literaturzusammenstellung	10
4.	ERGEBNISSE	11
4.1.	Idiopathische thrombozytopenische Purpura	11
4.1.1	Definition	11
4.1.2	Ätiologie	11
4.1.3	Häufigkeit, Alter und Geschlechtsverteilung	12
4.1.4	Klinisches Bild	13
4.1.5	Laborbefunde	14
4.1.6	Knochenmarksbefund	14
4.1.7	Scintigramm und Röntgenbefunde	14
4.1.8	Immunologische Befunde	14
4.1.9	Differentialdiagnose	14
4.1.10	Verlauf	15
4.1.11	Prognose	15
4.1.12	Therapie	15
4.1.13	Eigene klinische Ergebnisse der ITP	23
4.1.14	Eigene Therapieergebnisse bei der ITP	24

4.2.	Autoimmunologische hämolytische Anämie ausgelöst durch Wärmeantikörper (Abkürzung AHA)	27
4.2.1	Definition	27
4.2.2	Ätiologie und Pathogenese	27
4.2.3	Häufigkeit, Alter und Geschlechtsverteilung	27
4.2.4	Klinik	27
4.2.5	Labor	28
4.2.6	Knochenmarksbefund	28
4.2.7	Differentialdiagnose	28
4.2.8	Verlauf	29
4.2.9	Prognose	29
4.2.10	Therapie	30
4.2.11	Eigene Ergebnisse hämolytische Anämie	32
4.2.12	Eigene Therapieergebnisse hämolytische Anämie	33
4.3.	Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)	35
4.3.1	Definition	35
4.3.2	Häufigkeit, Alter und Geschlechtsverteilung	35
4.3.3	Ätiologie des SLE	35
4.3.4	Klinik des SLE	36
4.3.5	Labor	38
4.3.6	Verlauf und Prognose	39
4.3.7	Differentialdiagnose	39
4.3.8	LE-Therapie	40
4.3.9	Eigene Ergebnisse der Klinik beim SLE	45
4.3.10	Eigene Therapieergebnisse beim SLE	46
4.4.	Pseudo-Lupus erythematoses Syndrom	48
4.4.1	Definition	48
4.4.2	Labor	48
4.4.3	Therapie	48
4.4.4	Eigene Kasuistik	49
4.4.5	Zusammenfassung	51
4.5.	Dermatomyositis	52
4.5.1	Definition	52
4.5.2	Ätiologie	52

4.5.3	Häufigkeit, Alter und Geschlechtsverteilung	53
4.5.4	Häufigkeit des Zusammentreffens von Dermatomyositis und Malignomen	53
4.5.5	Klinik	54
4.5.6	Labor	55
4.5.7	Verlauf und Prognose	55
4.5.8	Differentialdiagnose	55
4.5.9	Therapie der Dermatomyositis	56
4.5.10	Eigene Ergebnisse der Klinik der Dermatomyositis	58
4.5.11	Eigene Ergebnisse der Therapie der Dermatomyositis	59
4.6.	Progressiv systemische Sklerodermie (PSS)	60
4.6.1	Definition	60
4.6.2	Häufigkeit und Geschlechtsverhältnis	60
4.6.3	Ätiologie	60
4.6.4	Klinik	60
4.6.5	Labor	63
4.6.6	Verlauf	63
4.6.7	Prognose	64
4.6.8	Differentialdiagnose	64
4.6.9	Therapie der Sklerodermie	64
4.6.10	Eigene Kasuistik	70
4.7.	Sjögrensyndrom	74
4.7.1	Definition	74
4.7.2	Altersverteilung, Häufigkeit	74
4.7.3	Ätiologie	74
4.7.4	Klinik	74
4.7.5	Labor	74
4.7.6	Therapie des Sjögrensyndroms	75
4.7.7	Eigene klinische Ergebnisse beim Sjögrensyndrom	76
4.8.	Felty Syndrom	78
4.8.1	Definition	78
4.8.2	Ätiologie	78

4.8.3	Häufigkeit und Geschlechtsverteilung	78
4.8.4	Klinik	78
4.8.5	Laborwerte	78
4.8.6	Prognose	79
4.8.7	Therapie	79
4.8.8	Eigene Kasuistik	82
4.9.	Wegener'sche Granulomatose	84
4.9.1	Definition	84
4.9.2	Häufigkeit	84
4.9.3	Ätiologie	84
4.9.4	Klinik	84
4.9.5	Laborbefunde	84
4.9.6	Verlauf und Prognose	85
4.9.7	Therapie der Wegener'schen Granulomatose	85
4.9.8	Eigene Kasuistik zur Wegener'schen Granulomatose	88
5.	DISKUSSION	92
5.1.	Diskussion Methoden	92
5.1.1	Materialsammlung	92
5.1.2	Exstirpationsmethode	92
5.1.3	Statistik	92
5.2.	Diskussion der Ergebnisse	93
5.2.1	Diskussion der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP)	93
5.2.2	Diskussion der autoimmunhämolytischen Anämie	94
5.2.3	Diskussion des Lupus erythematodes disseminatus	95
5.2.4	Diskussion des Pseudo-LE	95
5.2.5	Diskussion der Dermatomyositis	96
5.2.6	Diskussion der Sklerodermie	96
5.2.7	Diskussion des Sjögrensyndroms	97
5.2.8	Diskussion des Feltysyndroms	98
5.2.9	Diskussion der Wegener'schen Granulomatose	98
6.	ZUSAMMENFASSUNG	99

7.	LITERATURVERZEICHNIS	103
8.	DANKSAGUNG	122
9.	LEBENS LAUF	123
10.	MEINE AKADEMISCHEN LEHRER	124

1. Einleitung

=====

Die Arbeit behandelt eine Auswahl von Erkrankungen, als deren Ursache autoimmunologische Reaktionen diskutiert werden. Wird die normalerweise vorhandene Immuntoleranz gegen körpereigene Strukturen durchbrochen, so können Autoimmunerkrankungen entstehen.

Folgende Theorien der Entstehung solcher Autoantikörper werden diskutiert: Im Mittelpunkt immunologischer Reaktionen steht die Produktion von Antikörpern, die auf einen antigenen Reiz hin in Lymphozyten und Plasmazellen erfolgt, und die Bildung von immunkompetenten T-Lymphozyten, die Reaktionen der zellulären Immunität (verzögerte Überempfindlichkeit vom Tuberkulintyp) bewerkstelligen. Körpereigene Substanzen werden nicht als "fremd" angesehen, ihnen gegenüber besteht normalerweise eine immunologische Toleranz. Eine Durchbrechung dieser immunologischen Toleranz ist möglich, wenn Substanzen (z.B. Spermien, Augenkammersubstanzen, etc.), die zumindest seit der Foetalzeit nicht mit immunkompetenten Zellen in Kontakt kamen, durch Prozesse (z.B. Traumata, Entzündungen, Nekrosen, etc.) mit immunkompetenten Zellen in Berührung kommen. In einem anderen Fall kann eine DNA-Alteration (Mutation) eine Änderung der genetisch fixierten Sensibilisierungs- und Toleranzfähigkeit der Lymphocyten bewirken, wobei es dann zur Bildung sogenannter "forbidden clones" der immunkompetenten Zellen kommen kann.

Daneben kommt ein funktioneller Ausfall sogenannter "suppressor T-lymphocytes" in Frage, aus dem eine Antikörperproduktion resultiert, die normalerweise unterdrückt ist.

Weiterhin können körpereigene Substanzen durch die Einwirkung von physikalischen oder chemischen Einflüssen, z.B. durch Virusinfektionen, eine Änderung ihrer Struktur erfahren, so daß sie eine neue, jetzt körperfremd erscheinende, antigene Struktur erhalten.

Außerdem kann die Ähnlichkeit mancher Fremddantigene mit körpereigenen Substanzen zur Produktion von Antikörpern führen, die dann mit Strukturen des eigenen Organismus "kreuzreagieren" können. Als Beispiel sei die Dermatomyositis mit gleichzeitig bösartigem Tumor erwähnt, bei der eine solche "Kreuzreaktion" von Antikörpern mit Haut- und Muskelgewebe und mit einer Struktur des Tumors angenommen wird (94).

Bei den meisten, in dieser Arbeit behandelten Erkrankungen werden Antikörper gegen körpereigene Bestandteile gefunden. Dagegen konnte die pathogenetische Wirksamkeit dieser Antikörper nicht in allen Fällen bewiesen werden. Als Therapeutika werden daher Medikamente eingesetzt, die entweder die Antigen-Antikörper-Reaktion hemmen oder die Bildung von immunkompetenten Zellen hemmen. Eine weitere Möglichkeit der Therapie ist die operative Entfernung des Organs, wo der Hauptort der immunologischen Reaktion oder der Bildung immunkompetenter Zellen angenommen wird. Als Beispiel dafür sei die Milzexstirpation beim Feltysyndrom genannt.

2. Fragestellung und Ziel der Arbeit

=====

Der Plan der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Patienten mit hämatologisch-immunologischen Erkrankungen von Autoimmuncharakter, die im letzten Jahrzehnt in der Medizinischen Universitätsklinik Marburg behandelt worden waren, zusammenzustellen. Ziel dieser Zusammenstellung war, an einem größeren Kollektiv von Patienten Aussagen über typische anamnestische Angaben und klinische Befunde zu machen und mit dem bislang Bekannten zu vergleichen, die Art und Wertigkeit der Diagnostik auf dem heutigen Stand neu zu analysieren und vor allem die Ergebnisse der unterschiedlichen Behandlungsformen zu erfassen und zu vergleichen, um nach Möglichkeit Konsequenzen aus ihnen ziehen zu können. Dazu wurden aus der Reihe der wahrscheinlich immunologisch bedingten Erkrankungen diejenigen, die von der hämatologisch-immunologischen Arbeitsgruppe der Medizinischen

Universitätsklinik Marburg speziell betreut wurden, (die idiopathisch thrombozytopenische Purpura, die immun-hämolytische Anämie, der systemische Lupus erythematoses, das Pseudo-LE-Syndrom, die Sklerodermie, die Dermato-Polymyositis, die Wegener'sche Granulomatose, das Sjögrensyndrom und das Feltysyndrom) ausgesucht, während die gastroenterologischen Erkrankungen, wie chronisch aggressive Hepatitis, Colitis ulcera etc. ausgeklammert wurden. Für das Patientengut jeder der genannten Erkrankungseinheiten wurde aus den Jahren 1965 - 1975 an der Medizinischen Universitätsklinik Marburg die spezifische Klinik, die Diagnostik und besonders die Therapie herausgearbeitet und mit den Angaben der Literatur verglichen. Besonderer Wert wurde auf die zur Zeit gebräuchlichsten Therapieformen der zum Teil sehr seltenen Erkrankungen gelegt. Ein Vergleich der Therapieergebnisse aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg und verschiedener Literaturangaben wurde angestrebt, soweit das die Größe und Homogenität der jeweiligen Patientengruppen zuließen.

3. Methoden

=====

3.1. Materialzusammenstellung

3.1.1 Krankengeschichten stationärer Aufenthalte:

Mit Hilfe des Medizinisch-statistischen Institutes der Universität Marburg wurden die nach dem Katalog von Immig (59) verschlüsselten Diagnosen herausgesucht. Über die so erhaltenen Patientennummern erfolgte die Identifizierung der einzelnen Patienten. Da sich zum Teil verschiedene Diagnosen unter einer Verschlüsselungsnummer verbargen (Beispiel: Alle hämolytischen Anämien haben nur eine Nummer), mußten die jeweils benötigten Krankengeschichten im Archiv aussortiert werden. Die Akten wurden ausgewertet. (n = 65)

3.1.2 Krankengeschichten ambulanter Aufenthalte:

Das Archiv der hämatologisch-immunologischen Ambulanz der Medizinischen Universitätsklinik Marburg wurde nach den interessierenden Diagnosen durchgesehen. Die so erhaltenen Akten wurden - zusammen mit den Krankengeschichten des stationären Aufenthaltes, falls es

zu diesen gekommen war - ausgewertet. (n = 35)

3.1.3 Korrespondenz mit den Hausärzten

Bei ca. einem Drittel der Patienten war weder aus der Krankengeschichte noch aus der Ambulanzakte ihr aktueller Zustand ersichtlich. Zum überwiegenden Teil waren die Patienten trotz eines Wiedervorstellungstermins nicht in der hämatologischen Ambulanz erschienen.

Die Hausärzte dieser Patienten wurden einzeln mit der Bitte angesprochen, den augenblicklichen gesundheitlichen Zustand, eventuelle Untersuchungsergebnisse und die eventuelle noch erforderliche Medikation anzugeben. Etwa die Hälfte der Hausärzte beantworteten das Schreiben.

3.1.4 Krankenbesuche:

Die Patienten, deren Hausärzte nicht geantwortet hatten, wurden persönlich aufgesucht. Sie wurden nach ihrem augenblicklichen Gesundheitszustand befragt, ob sie irgendwelche Medikamente einnahmen, ob ihre Erkrankungen ihnen seit ihrem letzten Krankenhausaufenthalt (stationär oder ambulant) noch Beschwerden gemacht hätten, usw.. Soweit dies möglich war, wurde auch eine klinische Untersuchung angeschlossen. Ein Teil der Patienten, die aufgesucht werden sollten, war verstorben. Hier wurden die nächsten Familienangehörigen nach dem weiteren Krankheitsverlauf, der Todesursache und der Todeszeit befragt. Bei den Patienten, die in einem Krankenhaus verstorben waren, wurden diese Krankenhäuser mit der Bitte um Überlassung eines Arztbriefes angesprochen. Es konnten so alle Fälle bis zum Stand vom Mai 1976 verfolgt werden.

3.2. Materialauswertung

3.2.1 Exstirpationsbogen:

Die nach 3.1. erfaßten Fakten wurden in einem Exstirpationsbogen aufgenommen: Neben persönlichen Daten, Hausarzt und Krankenblattnummer wurden der Aufnahmetermin, der Aufnahmeanlaß, der Zeitpunkt der Diagnosestellung, die ersten Symptome der Erkrankung, Familien-

anamnese, Eigenanamnese, vegetative Anamnese, pathologische, klinische Befunde, die wichtigsten Laborbefunde (Blutbild, BSG, usw.), immunologische Befunde, Röntgen- und Scintigrammbefunde, evtl. histologische Ergebnisse von Biopsien, Befunde konsiliarisch durchgeführter Untersuchungen anderer Fachrichtungen, die Therapie, besonders die immunsuppressive Therapie, ihre Nebenwirkungen, der Erfolg der immunsuppressiven Therapie und die symptomatische Therapie erfaßt. Außerdem wurde der aktuelle Zustand eingetragen. War ein Patient verstorben, so wurden die wesentlichen Befunde des Sektionsprotokolles (soweit vorhanden) aufgenommen.

3.2.2 Tabellarische Auswertung:

Mit Ausnahme der Erkrankungen Pseudo-LE, Felty-Syndrom und Sklerodermie, bei denen nur einige wenige Erkrankungsfälle gefunden wurden, erfolgte eine tabellarische Zusammenstellung für jeweils ein Krankheitsbild. Die Exstirpationsbögen der Patienten einer Krankheitseinheit wurden auf gemeinsame, bedeutsame Angaben und Befunde (zum Beispiel die ersten Symptome) durchgesehen. Die so erhaltenen Informationen wurden wegen der besseren Übersichtlichkeit in Tabellen zusammengestellt.

3.2.3 Einzelkasuistik:

Bei Erkrankungen, bei denen nur einige wenige Erkrankungsfälle an der Medizinischen Universitätsklinik Marburg beobachtet wurden, erfolgte die Auswertung in Form von Einzelkasuistiken, wobei diese alle wichtigen Daten und Fakten beinhalten.

3.3. Statistik

Da die Fallzahlen bei den einzelnen Erkrankungen klein waren, waren statistische Erhebungen und Berechnungen nur in sehr begrenztem Maße durchführbar, bzw. sinnvoll.

3.4. Literaturzusammenstellung

Anhand des Index medicus von 1970 - März 1976 wurden unter den

Stichworten der "Therapie der verschiedenen Autoimmunerkrankungen" die entsprechenden Literaturstellen ermittelt und ausnahmslos besorgt. Die so gefundenen Quellenangaben wurden ausgewertet. Unter den Literaturhinweisen der einzelnen Autoren dieser Arbeiten fanden sich weitere für die Arbeit wichtige Quellenangaben, denen dann ebenfalls nachgegangen wurde.

4. Ergebnisse =====

4.1. Idiopathische thrombozytopenische Purpura (Synonym: Morbus Werlhof, Abkürzung: ITP)

4.1.1 Definition:

Die ITP ist eine Erkrankung, die durch die Erniedrigung der Thrombozytenzahlen und das Auftreten von Haut- und Schleimhautblutungen gekennzeichnet ist. Exogene Ursachen für die Thrombopenie müssen ausgeschlossen werden (146). Man unterscheidet eine akute und eine chronische Form der ITP, was für den Verlauf, die Prognose und den Therapieerfolg wichtig ist (146).

4.1.2 Ätiologie:

Unter der akuten Form der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura können sich noch zahlreiche andere Krankheiten verbergen (verschiedene Noxen, evtl. vorangegangene Virusinfektionen). Im Gegensatz dazu bietet die chronische Form der ITP ein einheitliches klinisches Bild.

Der wichtigste pathogenetische Wirkungsmechanismus bei der chronischen ITP ist die verstärkte Zerstörung von zirkulierenden Thrombozyten, deren Ursachen das Vorhandensein eines "Antiplättchenfaktors" sein dürfte. Hierfür spricht die Untersuchung von Shulman et al., 1965, zitiert nach (11). Das Plasma von ITP-Kranken löst bei gesunden Empfängern einen Thrombozytensturz aus, der Tage andauert, im Gegensatz zum Plasma von Gesunden, das zumeist keine Thrombopenie bewirkt oder sehr selten einen Thrombozytensturz auslöst, der

dann aber höchstens 24 Stunden andauert. Für die Annahme, daß dieser Faktor ein thrombozytärer Autoantikörper ist, spricht folgendes:

- a) Die ITP kommt manchmal mit anderen Autoimmunerkrankungen vor, (z.B. LE, hämolytischen Anämien).
- b) Der Faktor ist hitzestabil und ist ein Gammaglobulin. (Shulman et al., zitiert nach (11)).
- c) Der Faktor ist plazentagängig und führt beim Kind post partum zur vorübergehenden Thrombopenie.
- d) Der Faktor ist adsorbierbar an Lymphozyten und vom Milzgewebe eluierbar (Karparkin et al., 1972, zitiert nach 11).
- e) Thrombozyten ITP-Kranker sind mechanisch leichter angreifbar (Shorti, 1967, zitiert nach (11)).
- f) Die elektrische Beweglichkeit gesunder Thrombozyten nimmt unter dem Einfluß von Serum ITP-Kranker ab. (Seidl und Holtz, 1967. zitiert nach (11)).

Der Beweis, daß der Antiplättchenfaktor ein Autoantikörper ist, kann nur mit serologischen Methoden erbracht werden. Diese sind erst kürzlich entwickelt worden und stehen heute noch nicht allgemein zur Verfügung.

Eine gewisse genetische Prädisposition zu dieser immunologischen Reaktion (vergl. HL-A-Typen-Häufungen) scheint möglich zu sein.

4.1.3 Häufigkeit, Alter und Geschlechtsverteilung:

Der Anteil der ITP an den Thrombozytopenien liegt zwischen 5 und 10 % (11). Wurzel fand unter 867 Patienten mit Thrombopenie in 7.5 % eine ITP. 45 % der Erkrankungsfälle traten vor, 55 % nach dem 15. Lebensjahr auf (Wurzel, zitiert nach 2). 85 % der akuten Verläufe bei Kindern beginnen vor dem 8. Lebensjahr. Das Geschlechtsverhältnis ist hierbei 1:1. Bei Erwachsenen überwiegt die Zahl der chronischen Verläufe, und Frauen erkranken häufiger, die Rate liegt zwischen 4:3 und 3:1 (146).

4.1.4 Klinisches Bild:

Bei der akuten Form der ITP setzt die Erkrankung plötzlich aus vollem Wohlbefinden ein, bei der chronischen Form ist der Beginn schleichend (146). Erste Anzeichen können Nasenbluten, starkes Zahnfleischbluten, bei Frauen verstärkte und länger andauernde Regelblutungen sein. Die ohne Trauma entstandenen "blauen Flecke" sind ebenfalls typisch (11). Charakteristisch für die ITP ist die spontane Blutung in die Haut und die Schleimhäute in Form der Petechie (146), die stecknadelkopf- bis erbsgroß sein und konfluieren können und oft in Gruppen angeordnet sind. Ekchymosen können ebenfalls auftreten. Bevorzugte Stellen sind die unteren Extremitäten, sowie Stellen erhöhter mechanischer Belastung (11). Die Schleimhautveränderungen treten in Form von haemorrhagischen Bläschen auf (146). Die Haematurie ist ebenfalls ein führendes Symptom, wobei die Blutungsquelle das Nierenbecken, die Blase oder die Urethra sein können (146).

Ein weiteres häufiges Symptom sind gastrointestinale Blutungen, gekennzeichnet durch Haematemesis bzw. Melaena (146).

Zu Blutungen ins ZNS kommt es initial nur in 1 % der Fälle (146), wobei dann subarachnoidale Blutungen vorwiegen, ebenfalls in Form multipler Petechien. Retinablutungen sind gleichfalls selten (146). Schwer beherrschbare Blutungen nach Traumen werden beschrieben (z.B. nach Zahnextraktionen). Die Milz ist in 10 % der Fälle tastbar vergrößert (146). Der Rumpel-Leede Versuch ist positiv (11).

4.1.5 Laborbefunde:

Wichtigster Befund ist die im zirkulierenden Blut herabgesetzte Zahl der Thrombozyten, bei akuten Formen können sie ganz fehlen (11). Die Thrombozyten sind ausserdem in Größe und Aussehen verändert, oft entstehen Riesenplättchen. Außerdem können sie in ihrer Funktion gestört sein (146). Unterhalb einer Zahl von 20.000 - 30.000 kommt es meist zu spontanen Blutungen. Falls eine Anämie auftritt, ist sie Folge des Blutverlustes und gewöhnlich normochrom (146). Bei chronischen oder starken Blutungen kommt es zur Eisenmangelanämie (146).

Die Leukozytenwerte und das Differentialblutbild sind normal, nur bei wenigen Patienten - meistens bei Kindern - wurde eine Eosinophilie festgestellt (146). Die primären und sekundären Blutungszeiten (n. Borchgrevink) sind verlängert, die Gerinnungszeit ist normal. Prothrombinverbrauch und die Thrombinbildung sind vermindert. Das Thrombelastogramm (TEG) zeigt typische Veränderungen: $\mathcal{E}$, die Scherelastizität ist vermindert. Die Überlebenszeit radioaktiv markierter Thrombozyten ist häufig herabgesetzt (11). Leber und Milz sind meistens die Abbauorte (11).

4.1.6 Knochenmarksbefund:

Die Granulopoese ist normal, die Erythropoese kann durch den evtl. Blutverlust gesteigert sein. Häufig wird eine Eosinophilie (146) beschrieben, die einer prognostisch ungünstigeren Form der Erkrankung entspricht. Die Megakaryozyten sind vermehrt und meist größer als in der Norm. Häufig treten unreife Formen auf, ihre Kerne sind rundlich, weniger gelappt und das Zytoplasma ist mehr basophil. Eine Bildung von Thrombozyten ist nicht nachweisbar. (11)

4.1.7 Scintigramm und Röntgenbefunde:

In 20 % der Fälle läßt sich eine Vergrößerung der Milz nachweisen (146).

4.1.8 Immunologische Befunde:

Besondere allgemein-immunologische Befunde, die auf das Vorliegen einer ITP hinweisen, gibt es nicht. Für den Nachweis von thrombozytären Autoantikörpern sind erst kürzlich praktikable Untersuchungsmethoden entwickelt worden. Entsprechende Angaben in der Literatur über den Nachweis von Antikörpern sind selten. In vitro-Teste, die eine rasche Differenzierung idiopathischer und toxisch-allergischer Thrombozytopenien ermöglichen sollen, sind in der Entwicklung und bereits vorgestellt worden.

4.1.9 Differentialdiagnose:

Die ITP muß von angeborenen Formen der Thrombopenie abgegrenzt werden. Symptomatische Thrombopenien kommen bei Knochenmarkserkrankungen vor, außerdem beim Hypersplenismus. Eine durch Medikamente auf toxisch-allergischer Grundlage entstandene Thrombopenie muß ebenfalls ausgeschlossen werden.

Häufig kommt es zur Verminderung von Thrombozyten beim systemischen Lupus erythematoses. Außerdem gibt es viele weitere Erkrankungen, die mit einer begleitenden Thrombopenie einhergehen können.

4.1.10 Verlauf:

Der Verlauf ist unvorhersehbar. Bei der akuten Verlaufsform kommt es häufig zu schnellen Heilungen. Die chronische Verlaufsform erstreckt sich über Jahre. Eine akute Form kann aber auch in eine chronische Verlaufsform übergehen.

4.1.11 Prognose:

Die Prognose ist als gut zu bezeichnen, lediglich akute Blutungen können lebensbedrohlich werden. Von 271 Patienten mit ITP starben 4.4 % an solchen Blutungen (Doan et al. (33)).

4.1.12 Therapie:

ITP und Glucocorticosteroide

Die ersten wirksamen Medikamente, die in der Behandlung der ITP eingesetzt wurden, waren die Glucocorticosteroide. Nelius (91) empfiehlt eine Initialdosis von 100 mg/d Prednisolon, langsam absteigend bis auf eine Erhaltungsdosis von 10-15 mg/d. Der Autor gibt aber eine Versagerquote der Glucocorticosteroidtherapie von 10-50 % je nach Dauer der Beobachtungszeit an.

Doan et al. (33) berichten über 59 Patienten, die allein mit Glucocorticosteroiden behandelt wurden. Dabei kam es nur bei 15.2 % der Fälle zum guten und anhaltenden Therapieerfolg. 43 Patienten sprachen nicht oder nicht ausreichend auf diese Therapie an. Vier Patienten, die nicht auf eine Splenektomie angesprochen hatten, wurden mit Glucocorticosteroiden behandelt, dabei kam es bei einem Patienten zur anhaltenden Vollremission, zwei weitere Patienten blieben unter Dauermedikamentation von Glucocorticosteroiden in der Remission. Die Autoren geben an, daß der Versuch einer Behandlung mit Glucocorticosteroiden auch nach vorheriger erfolgloser Splenektomie gerechtfertigt ist.

Splenektomie

Die Indikation zur Splenektomie ist bei corticosteroid-resistenten Fällen von ITP und bei Auftreten von erheblichen Nebenwirkungen der Corticosteroide gegeben, wobei eine wichtige Voraussetzung die Bestimmung des Hauptabbauortes der Thrombozyten mit Hilfe von radioaktiv markierten Blutplättchen ist.

Mit einem Therapieerfolg von über 90 % kann gerechnet werden, wenn der Abbau überwiegend in der Milz geschieht (44). Bei vorwiegend hepatischem Abbau ist die Splenektomie in 70 % der Fälle ohne Erfolg (Najeau und Ardaillon, zitiert nach 11).

Die Wirkung der Splenektomie beruht entweder auf der Entfernung des Hauptzerstörungsortes der Thrombozyten und/oder der Entfernung des Ortes oder Hauptortes der Autoantikörperbildung. Nur wenige Patienten sind gegenüber der Therapie mit Corticosteroiden und/oder der Splenektomitherapie resistent: Nur 7.7 % von 261 ITP Kranken (Doan et al., 33).

Doan et al. (33) berichten von 167 Patienten, bei denen als einzige Therapie eine Splenektomie durchgeführt wurde. Bei 157 kam es zur Vollremission. Bei 10 Patienten kam es zu keinem Therapieerfolg. Von diesen 157 Patienten hatten 11 innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv ihrer Erkrankung. Bei 42 Patienten, die nach erfolgloser Corticosteroidbehandlung splenektomiert wurden, kam es bei 31 zur anhaltenden Vollremission.

Frennan et al. (18) berichten von 29 Patienten mit ITP, die splenektomiert wurden. Kein Patient verstarb unmittelbar an den Folgen des Eingriffes. 27 Patienten hatten vorher ausreichende Dosen von Corticosteroiden erhalten. 15 von ihnen hatten ausreichende Thrombozytenzahlen erreicht, sie sprachen auf die Splenektomie gut an. Bei acht von ihnen kam es zum "ausreichenden" Therapieerfolg, vier Patienten sprachen überhaupt nicht auf den Eingriff an, einer von ihnen starb später an einer Blutung.

Sonstige Therapie der ITP

Ein Teil der Patienten spricht weder auf Corticosteroide noch auf die Splenektomie an: 7.7 % nach Doan (33). Da die Erkrankung wahrscheinlich autoimmunologischen Ursprungs ist, wurde eine Reihe immunsuppressiver Substanzen eingesetzt. Die wichtigsten Medikamente sind Azathioprin und Cyclophosphamid.

Die Literaturübersicht ergibt:

I) Azathioprin: Von sieben Patienten, die von Corley et al. (27) mit Azathioprin behandelt wurden, sprachen vier auf die Therapie an, drei hatten normale Thrombozytenzahlen, ein Patient nur eine Teilremission und ein Patient starb während der Azathioprineinnahme an einer Lungenembolie bei bestehender Phlebitis.

Bouroncle et al. (16) berichten von sieben Patienten, vier Männern und drei Frauen im Alter zwischen 9 und 70 Jahren. Sechs von ihnen hatten nicht auf Corticosteroide angesprochen. Sie wurden danach mit zusätzlichen Gaben von Azathioprin behandelt. Bei vier Patienten kam es zur kompletten Remission, bei zwei nur zur Teilremission. Die Azathioprin-Dosis betrug zwischen 50 und 200 mg täglich. Es kam im Ablauf von 12 Monaten zu keinen toxischen Erscheinungen.

Sussman (130) berichtet von 8 Fällen chronischer, auf Splenektomie bzw. Corticosteroide nicht ansprechender ITP. Dabei erzielte er in 7 Fällen eine klinische Remission mit Azathioprin bei gleichzeitiger weiterer Corticosteroidgabe. Nur ein Patient sprach nicht auf diese Therapie an.

Hilgartner et al. (55) berichten von fünf Kindern im Alter von 5-27 Monaten mit therapierefraktärer (Corticosteroide) ITP, die mit Azathioprin behandelt wurden. Bei drei Kindern kam es zur Vollremission. Nach 8-12 Monaten konnte die Therapie abgesetzt werden. Bei einem weiteren Kind kam es zum "guten Erfolg". Ein Kind sprach nicht auf die Therapie an, jedoch hatte die nachfolgende Splenektomie guten Erfolg.

Goebel et al. (50) behandelten drei Patienten mit therapierefraktärer ITP mit Azathioprin und erzielten in allen Fällen eine Normalisierung der Thrombozytenzahlen. Gleichzeitig wurden die Immunglobulinspiegel unter der Therapie verfolgt, es zeigten sich deutliche Abnahmen.

Die gleichen Autoren (50) wiesen darauf hin, daß der autoimmunologische Prozeß durch Azathioprin nicht unterbrochen sei, solange noch Autoantikörper in Vitro nachweisbar seien. Sie berichten von zwei Patienten mit therapierefraktärer ITP, die klinisch gut auf Azathioprin ansprachen und die nach einem Auslaßversuch wieder eine schwere hämorrhagische Diathese entwickelten. In diesen Fällen waren die Serum-Immunglobulinspiegel unter der Azathioprinbehandlung nicht zurückgegangen.

Bouroncle et al. (15) berichten von 17 Patienten, die auf Corticosteroide, bzw. Splenektomie nicht ansprachen. Daraufhin wurden sie mit Azathioprin behandelt (in einer Dosierung zwischen 100 und 200 mg täglich). Zwölf von ihnen hatten eine komplette Remission, zwei eine Teilremission. Außer einer reversiblen Leukopenie wurden keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet. Die Autoren weisen darauf hin, daß eine gleichzeitige Gabe von Corticosteroiden sinnvoll ist.

Dagegen berichten Finch et al. (40) nur von einem befriedigenden Therapieerfolg bei acht mit Azathioprin behandelten Patienten, die ebenfalls gleichzeitig Corticosteroide bekamen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nach der Literaturübersicht ein Therapieversuch von Azathioprin bei sonst therapierefraktärer ITP gerechtfertigt erscheint, was auch durch die Erfahrung gestützt wird, daß relativ geringe Nebenwirkungen auftreten, die außerdem reversibel sind (Markdepression).

II) Cyclophosphamid (Endoxan®): Erstmals berichten Laros und Penner (71) 1971 vom Einsatz von Cyclophosphamid bei sonst therapierefraktärer ITP. Sie behandelten elf Patienten, von denen alle mit Corticosteroiden vorbehandelt und die splenektomiert worden waren. Die Dosis betrug zwischen 50 und 200 mg täglich. Sieben Patienten sprachen hervorragend an, sie kamen in eine Vollremission, die 10 bis 40 Monate nach Absetzen der Therapie anhielt. Bei vier Patienten kam es zum Anstieg der Thrombozytenzahlen, aber nicht auf Normalwerte. Bei drei Patienten, die nur Cyclophosphamid erhielten, kam es zur Vollremission. Die Autoren weisen darauf hin, daß bei diesem Medikament die gleichzeitige Gabe von Corticosteroiden nicht unbedingt erforderlich sei.

Marmont und Domasio (82), die bei drei von 21 Patienten mit therapie-refraktärer ITP Cyclophosphamid einsetzten, konnten keinen Therapieerfolg sehen, eine Aussage über die Wirksamkeit geben sie nicht, da ihre Erfahrungen mit diesem Medikament bei der ITP nicht ausreichend seien.

Weinerman et al. (143) berichten von 14 Patienten, die bei gleichzeitiger Gabe von Corticosteroiden bei acht eine Therapieantwort auf eine intermittierende Cyclophosphamidgabe (300 bis 600 mg 1 x wöchentlich) erzielten, bei sechs Patienten kam es zu keiner Therapieantwort.

Auffallend war das geringe Auftreten von Nebenwirkungen: Bei drei Patienten kam es zur Nausea, bei einem Patienten verringerten sich die Thrombozyten, was als vorübergehende cytostatisch bedingte Markdepression aufgefaßt wurde. Andere Nebenwirkungen, wie Zystitis, Haarausfall und Markdepression traten nicht auf.

Von fünf Patienten (Finch et al. (40)), bei denen Cyclophosphamid gegeben wurde, zeigten zwei einen Therapieerfolg. (Gleichzeitig wurde Prednison gegeben). Die Cyclophosphamid-Dosis betrug 1 - 2,5 mg/kg/d. Bei einem Patienten kam es dabei zu einer hämorrhagischen Zystitis.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Cyclophosphamid gute Therapieerfolge bei der chronischen ITP gebracht hat, wegen seiner relativ großen Toxizität aber nur gezielt eingesetzt wurde. Die intermittierende Therapie führt dabei zu weniger Nebenwirkungen als die kontinuierliche Therapie bei gleich gutem Therapieerfolg.

III) Vincristin, Vinblastin: Marmont und Domasio (82) setzten bei sechs Patienten Vinblastin ein, dabei kam es bei zwei Patienten zum "guten" und bei zwei Patienten zum "geringen Erfolg". Bei sieben Patienten, die Harrington et al. (53) mit Vincristin in einer Dosis von 2 mg/m^2 i.v. alle 1-4 Wochen behandelt hatten, stiegen nach 6-8 Tagen die Thrombozytenzahlen in sechs Fällen an, bei vier Patienten kam es nach 3-6 Monaten zur Vollremission. Zwei Patienten, bei denen es nach 2 Wochen zum Thrombozytenanstieg kam, hatten eine Teilremission. Ein Patient sprach nicht auf Vincristin an. Als Nebenwirkung kam es bei einem Patienten zu einer peripheren Neuropathie.

Ahn et al.(1) erzielten ebenfalls gute Ergebnisse mit Vincristin. Bei sechs von sieben nur mit Corticosteroiden vorbehandelten Patienten und bei neun von 13 Patienten, die mit Corticosteroiden und Splenektomie behandelt worden waren, kam es zum guten Therapieerfolg. Fünf dieser neun Patienten waren außerdem refraktär gegen Cyclophosphamide und Azathioprin bzw. beide zusammen.

Van Zylt - Smit und Jacobs (149) berichten von zwei Patienten, die ebenfalls erfolglos mit Corticosteroiden, Azathioprin und Cyclophosphamid vorbehandelt waren und nun mit Vincristin in einer Dosierung von 2 mg intravenös in wöchentlichen Intervallen (Gesamtdosis 8 bzw. 14 mg) behandelt wurden. Beide Patienten hatten eine Vollremission, die auch nach Absetzen des Medikamentes anhielt (2 Jahre beobachtet).

Alle Autoren geben an, daß Vincristin das Mittel der Wahl ist, bei Patienten, die weder auf Corticosteroide, Splenektomie oder Azathioprin ansprechen. Von gefährlichen Nebenwirkungen wird nichts berichtet.

IV) Mercaptopurin: Dieses Medikament wurde bisher nur in wenigen Fällen bei der Therapie der ITP eingesetzt. Eine Durchsicht der Literatur ergab (40), daß elf Patienten 6-Mercaptopurin in einer Dosierung von 125 - 100 mg täglich, kombiniert mit Prednisolon erhielten. Drei von ihnen hatten gute Ergebnisse, drei eine Teilremission und fünf Patienten sprachen nicht auf das Medikament an.

Stieglitz et al., zitiert nach (82) berichten von elf Patienten, die mit 6-Mercaptopurin behandelt wurden. Bei sieben kam es zum Anstieg der Thrombozyten, bei keinem konnte jedoch die Therapie abgesetzt werden, ohne daß es zu Rezidiven kam.

V) Methotrexat: Marmont und Domasio (82) setzten bei drei Patienten Methotrexat ein. Sie konnten nur in einem Fall eine Vollremission mit Methotrexat erzielen, wobei bei diesen Patienten die klinischen Erscheinungen erst 3 Monate vor Behandlungsbeginn eingesetzt hatten. Zwei weitere Patienten sprachen nicht auf das Medikament an.

VI) L-asperaginase: Dieses Medikament zeigte bei einem einzelnen Therapieversuch (82) einer ITP zu toxische Nebenwirkungen. Seine Weiterverwendung kam daher nicht mehr in Frage.

VII) Methysergid: Maier und Zbinden (80) berichten von zwei Fällen von therapieresistenter essentieller Thrombopenie. Die Vorbehandlung erfolgte mit Corticosteroiden, Splenektomie und weiteren Immunsuppressiva. Die Therapie mit 3 mg Methysergid per os führte in beiden Fällen zum signifikanten Anstieg der Thrombozyten. Die Ursache der Methysergid-Wirkung sehen die Autoren in einer serotonin-ähnlichen Wirkung. In einer zweiten Serie von drei Patienten kam es zu keinem therapeutischem Erfolg.

VIII) Rötelnimpfstoff: Ausgehend von der Beobachtung, daß ein Patient, der seit 5 Jahren an einer chronischen ITP erkrankt war, 10 Tage nach einer Rötelninfektion einen deutlichen Thrombozytenanstieg (bis zu 300.000) hatte, injizierte Clement (26) sechs Patienten mit chronischer ITP Rötelnvirusimpfstoff (Meruvax®). Bei zwei Patienten kam

es zum Anstieg der Thrombozyten, bei drei weiteren Patienten ließen die Blutungserscheinungen nach, die Thrombozyten stiegen jedoch nicht an.

ITP und Schwangerschaft

Als therapeutische Möglichkeiten, eine ITP in der Schwangerschaft zu behandeln, geben Laros und Sweet (70) an:

1. Corticosteroidmedikation. - Falls es zu keinem Therapieerfolg kommt,
2. Splenektomie,
3. Transfusion von Thrombozytenkonzentraten bei schwerer, ausgeprägter Thrombozytopenie.

Die Autoren beobachteten 14 Schwangere, die an ITP erkrankt waren und die alle mit Corticosteroiden behandelt wurden. Thrombozytenkonzentrate mußten bei 5 Schwangeren gegeben werden. In zwei Fällen mußte eine Splenektomie während der Schwangerschaft durchgeführt werden, nachdem die ITP innerhalb der Schwangerschaft erstmals aufgetreten war und mit Corticosteroiden nicht beeinflussbar war. Vier Patientinnen waren bereits vor der Schwangerschaft splenektomiert worden. Keiner Patientin wurden Zytostatika oder Immunsuppressiva während der Schwangerschaft gegeben. Eine Patientin erhielt allerdings Azathioprin und Cyclophosphamid im Zeitraum zwischen der 2. und 3. Schwangerschaft, und möglicherweise im frühen Beginn der 3. Schwangerschaft, da die Schwangerschaft damals nicht bekannt war.

Laros und Sweet empfehlen weiterhin bei einer Thrombozytenzahl von 100.000 die prophylaktische Sektio cesarea, weil es sonst zu intracerebralen Hämorrhagien des Kindes kommen kann.

Die perinatale Mortalität der Kinder von ITP-Müttern wird mit 21 % (70) angegeben. Eine Erhöhung der mütterlichen (perinatalen) Sterblichkeit tritt nicht auf (70). Die Haupttodesursache bei den Kindern ist die intracerebrale Blutung.

Laros und Sweet (70) fanden bei ITP Müttern sieben gesunde Neugeborene mit normaler Thrombozytenzahl. Drei Neugeborene hatten erniedrigte Thrombozytenzahlen, die sich aber ohne Therapie normalisierten. Bei drei weiteren Neugeborenen mußten Thrombozytenkonzentrate wegen einer erheblichen Thrombopenie gegeben werden.

Doan et al. (33) berichten von 18 Patientinnen, die während der Schwangerschaft an ITP erkrankten. Fünf von ihnen wurden während der Schwangerschaft erfolgreich splenektomiert; zwei Patientinnen wurden mit Corticosteroiden behandelt, wobei nur eine Patientin auf die Therapie ansprach. Sechs ihrer Kinder hatten bei Geburt eine thrombozytopenische Purpura: bei drei von ihnen kam es zur Spontanheilung, bei zwei weiteren wurden Corticosteroide mit Erfolg eingesetzt und ein Kind mußte im Alter von 4 Wochen splenektomiert werden.

4.1.13 Eigene klinische Ergebnisse bei der ITP:

Als erste Symptome traten bei 17/26 Patienten blaue Flecke ohne erinnerliches Trauma auf, 10/26 beobachteten zuerst Petechien, eine Hypermenorrhoe war 8/26 mal erstes Symptom, gehäuftes Nasenbluten 7/26 mal. 6/26 Patienten gaben an, müde und schlapp gewesen zu sein, 3/26 mal war eine Darmblutung, 2/26 mal eine starke Zahnfleischblutung und 1/26 blutiger Auswurf bei Bronchitis erstes Symptom.

Die Familienanamnese war in allen Fällen leer, die Eigenanamnese-Erhebung erbrachte folgende Daten:

häufige Tonsillitiden (8/26), Tonsillektomie (5/26), Magen/Darmerkrankungen (7/26), Mittelohrvereiterungen (4/26). Auffallend war, daß fünf Patienten als Kind an Diphtherie erkrankt waren. Nierensteine hatten 2/26 und Gallensteine nur 1/26. Sonstige Häufungen von Erkrankungen wurden nicht beobachtet.

Der klinische Befund bei Aufnahme zeigte bei 16/26 Patienten Petechien (betont an der unteren Extremität), Ekchymosen (17/26), Milzvergrößerung (8/26), Lebervergrößerung (5/26), Zahnfleischbluten (4/26), vergrößerte Lymphknoten (3/26), Blutung aus der Vagina (2/26), Haut- und Schleimhautblässe (2/26), Ikterus (2/26), Nasenbluten (1/26), bei der Auskultation pathologischer Lungenbefund (2/26).

Die Laboruntersuchungen erbrachten folgende pathologischen Daten: erniedrigte Thrombozyten in 26/26 der Fälle (Durchschnittswert bei Aufnahme 15.000), erhöhte BSG (18/26), erniedrigter Hb-Gehalt (11/26), Erythropenie (11/26). In der Elektrophorese fiel bei 15/26 eine Erhöhung von γ Globulinen auf. In 20/26 Fällen wurde ein Thromboelastogramm (TEG) durchgeführt. Bei 18/20 Patienten wurden typische Veränderungen gefunden: Die Scherelastizität ξ war vermindert. Die durchgeführten immunologischen Untersuchungen erbrachten in einem Fall einen positiven LE Faktor (Latex-Test), 2 mal waren Thrombozytenagglutinine nachweisbar. Die Untersuchung des Knochenmarks, die in allen Fällen durchgeführt wurde, erbrachte bei 17/26 eine leichte Vermehrung und Linksverschiebung der Erythropoese. Die Megakaryozyten waren in 20/26 vermehrt und unreif. Die Granulopoese war in allen Fällen unauffällig.

Röntgenuntersuchungen erbrachten keine spezifischen krankhaften Befunde. Ein Leber/Milzscintigramm wurde in 10/26 Fällen angefertigt. Dabei war in 8/10 Fällen die Milz, in 1/10 Fällen die Leber vergrößert. In 1/10 Fällen wurden Normalwerte gefunden. Die Untersuchung der Thrombozytenkinetik, die in 10/26 Fällen durchgeführt wurde, erbrachte in allen Fällen einen typischen Befund: verkürzte Thrombozytenüberlebenszeit, altersunabhängiger Thrombozytenabbau und überwiegend lienale Hämolyse.

4.1.14 Eigene Therapieergebnisse bei der ITP:

Von den 26 Patienten mit Morbus Werlhof zeigten vier eine akute Verlaufsform, dabei kam es unter Glucocorticosteroidmonotherapie in allen Fällen zur anhaltenden Vollremission. Bei 11/22 Patienten mit chronischem Morbus Werlhof wurde 2 Monate bis 23 Jahre nach Diagnosestellung die Milz exstirpiert. Operationsindikationen waren Versagen der medikamentösen Therapie (Glucocorticosteroide, Dosierung: I ⁺) : 80-100 mg/d, E ⁺) = 10-20 mg/d, bzw. die Kombination von Glucocorticosteroiden und Azathioprin, Dosis: 100 mg/d) bzw. Auftreten von erheblichen Nebenwirkungen durch jahrelange

⁺) I = Initialdosis; E = Erhaltungsdosis

Dauertherapie. Dabei kam es bei sieben Patienten zur anhaltenden Vollremission. Bei drei weiteren Patienten kam es zwar nur zu Teilremissionen (keine Normalwerte für Thrombozyten), eine zusätzliche Therapie war aber nicht mehr erforderlich. Nur bei einem Fall trat trotzdem ein Rezidiv der ITP auf. Bei allen diesen Patienten war vor der Operation ein Leber/Milzscintigramm bzw. eine Thrombozytenüberlebenszeit-Untersuchung durchgeführt worden. Der Hauptabbauort der Thrombozyten war in allen Fällen die Milz. Von den übrigen elf Patienten mit chronischem Morbus Werlhof, die nicht operiert wurden, wurden neun nur mit Glucocorticosteroiden (Dosis: I = 50-100 mg/d, E = 10-20 mg/d) behandelt. Nur eine Patientin kam in eine anhaltende Vollremission, die auch 1/2 Jahr nach Absetzen der Therapie noch anhielt. Eine weitere Patientin befindet sich zur Zeit in einer Vollremission unter Dauertherapie (Dosierung 10-15 mg/d). Bei zwei Patienten brachte diese Therapie nur Teilremissionen, eine Dauertherapie war klinisch aber nicht erforderlich. Die Thrombozytenwerte schwanken zwischen 20.000 - 80.000. Die restlichen vier Patienten befinden sich trotz Dauertherapie (10 - 20 mg/d) nur in einer Teilremission, wobei einzelne Rezidive zur Erhöhung der Glucocorticosteroiddosis zwingen. 5/26 Patienten erhielten die Kombination Glucocorticosteroide/Azathioprin (Dosis: 100 - 150 mg/d), drei Patienten sprachen nicht auf diese Therapie an, die anschließend durchgeführte Milzexstirpation brachte in einem Fall eine Vollremission, in zwei Fällen kam es zwar zum Anstieg der Thrombozyten, nicht aber zu Normalwerten. Eine weitere Therapie war jedoch nicht erforderlich. Bei zwei Patienten führte die Kombinationstherapie zur anhaltenden Vollremission unter Dauertherapie. Hier war Azathioprin 9 bz. 11 Jahre nach Diagnosestellung zusätzlich zu den Glucocorticosteroiden mit Erfolg gegeben worden. Die Glucocorticosteroiddosis konnte reduziert werden. Die zum Teil mit den Steroidgaben verbundenen erheblichen Nebenwirkungen wurden reduziert.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Ergebnisse der Therapie der ITP in der Universitätsklinik Marburg den Angaben in der Literatur entsprechen.

Bei Nichtansprechen der Glucocorticosteroidtherapie ist die Milzexstirpation nach vorausgegangenem Leber/Milzscintigramm bzw. Thrombozytenüberlebenszeit-Untersuchung die Therapie der Wahl. Der Einsatz von Azathioprin scheint nur in Einzelfällen erfolgreich zu sein. Eine Vollremission, die auch nach Absetzen von Azathioprin anhielt, haben wir nicht beobachtet.

4.2. Autoimmunologische hämolytische Anämie, ausgelöst durch Wärmeantikörper (Abkürzung: AHA)

4.2.1 Definition:

Diese Anämieform ist gekennzeichnet durch die Symptome der hämolytischen Anämie und das Vorhandensein inkompletter Wärmeantikörper, nachweisbar durch den Coombstest.

4.2.2 Ätiologie und Pathogenese:

Die Ursache der Entstehung der Autoantikörper ist unbekannt. Über die Theorien ihrer Entstehung ist in der Einleitung (1.1) diskutiert worden. Die Antikörper sind an die Erythrozytenoberfläche gebunden. Da diese Bindung bei 37 ° erfolgt, werden sie Wärmeantikörper genannt. Für diese Reaktion ist Komplement nicht notwendig. Dabei wird das Immunglobulin der Klasse G bei 15 - 50 % der Patienten an der Erythrozytenoberfläche gebunden (Leddy und Swisher 1971, zitiert nach 11). Bei weiteren 30 - 50 % der Patienten sind nur Fraktionen des Komplementsystems, vor allen Dingen C₃ und C₄ Komponenten, vorhanden. Die Isotopenuntersuchung mit ⁵¹Cr-markierten Erythrozyten zeigt, daß eine Sequestration und Phagozytose der Erythrozyten in der Milz - seltener in der Leber oder den Lymphknoten - stattfindet. Außerdem ist die osmotische Resistenz der mit Antikörpern beladenen Erythrozyten herabgesetzt.

4.2.3 Häufigkeit, Alter und Geschlechtsverteilung:

Es finden sich in der Literatur keine genauen Angaben über die Häufigkeit. 10 % aller Anämiepatienten eines ausgewählten Patientengutes hatten einen positiven Coombstest (Nowicki, zitiert nach 11). Das Geschlechtsverhältnis Frauen:Männer ist 2:1. Die Krankheit tritt in jedem Lebensalter auf, bevorzugt zwischen dem 2. und 4. Lebensjahrzehnt.

4.2.4 Klinik:

Es existieren 2 Verlaufsformen

- a) die akute und
 - b) die chronische,
- die sich qualitativ unterscheiden.

Zu a)

Der Beginn ist plötzlich, mit starkem Krankheitsgefühl, Fieber (bis 40 °), manchmal begleitet von Oligurie, Ödemen oder akuten abdominellen Beschwerden. (Eine Symptomatik wie beim "akuten Abdomen" ist möglich). Gleichzeitig besteht häufig eine Infektion des Respirationstraktes. Nach 1-2 Tagen bilden sich Blässe und Ikterus aus, es treten Tachykardie, Dyspnoe und Kopfschmerzen auf. Leber und Milz sind leicht vergrößert und druckschmerzhaft.

4.2.5 Labor:

Der Hämoglobinspiegel im Serum, die Erythrozyten und der Hämatokritwert sind erniedrigt, im Blutaussstrich finden sich abnorme Erythrozyten (Mikro-Spärozyten, Anisozytose, Poikilozytose), einzelne rote Vorstufen können vorhanden sein. Die Retikulozyten steigen 2-3 Tage nach Krankheitsbeginn bis auf 500 o/oo (Retikulozytenkrise). Die Leukozytenzahlen können deutlich erhöht sein (bis 30.000). Im Differentialblutbild zeigt sich eine Linksverschiebung. Die Thrombozytenzahlen sind normal. Bei starker Hämolyse kann es zur Hämoglobinämie und -urie kommen. Im Serum ist das Haptoglobin vermindert, oder sein Nachweis verläuft negativ, Bilirubin ist vermehrt (bis 5 mg %), vorwiegend das indirekte Bilirubin. Eisen im Serum ist vermehrt, jedoch nicht obligatorisch. Im Urin wird vermehrt Urobilinogen, im Stuhl Stercobilinogen ausgeschieden. Die BSG ist oft maximal beschleunigt. Die LDH ist erhöht, die osmotische Resistenz der Erythrozyten ist normal oder vermindert. Wichtigste Untersuchungsmethoden sind: Der Coombstest, die Erythrokinetik (s. u.). Ebenfalls positiv (unspezifisch) können die Lues-Reaktionen ausfallen (z.B. die Wassermann-Reaktion).

4.2.6 Knochenmarksbefund:

Im Knochenmark finden sich eine erhebliche Hyperplasie und eine Linksverschiebung der Erythropoese mit Überwiegen der Normoblasten.

4.2.7 Differentialdiagnose:

Es müssen alle anderen Formen der hämolytischen Anämie (wie z.B.

enzymopenische Anämie, Hb-Anomalitäten usw.) ausgeschlossen werden, da Autoantikörper auch bei anderen Formen begleitend auftreten können.

4.2.8 Verlauf:

Im Verlauf sind Spontanheilungen möglich, zumeist nach 3-6 Wochen. Manchmal bleibt der Coombstest positiv, und Zeichen der Hämolyse bleiben bestehen. Hier besteht die Möglichkeit des Übergangs in die chronische Form.

4.2.9 Prognose:

Die Prognose ist meist günstig.

Zu b) Chronische Form

Ihr Beginn ist meist schleichender, die Anämiesymptome treten zumeist schon Wochen oder Monate vor dem erstmaligen Arztbesuch auf. Aber auch ein akuter Beginn ist möglich (s.o.).

4.2.4 Klinik:

Der Patient zeigt ausgeprägte Blässe und leichten Ikterus, bei 2/3 der Patienten ist die Leber vergrößert tastbar und druckempfindlich, bei der Hälfte der Patienten existiert eine Splenomegalie.

4.2.5 Labor:

Es bestehen eine Anämie, eine nach rechts verschobene und verbreiterte Price-Jones Kurve, eine Retikulozytenvermehrung bis über 500 o/oo. Im Blutausstrich zeigen sich eine Polychromasie und Anisozytose. Die Leukozyten sind normal oder vermindert, bei hämolytischen Krisen jedoch erhöht (wie bei der akuten Form). Die Thrombozyten liegen im Normbereich. Die BSG ist stark beschleunigt, in der Serum-Elektrophorese können die γ -Globuline vermehrt, die α_2 - und β -Globuline vermindert sein. (11) Das Haptoglobin ist vermindert oder fehlt, die LDH ist stark erhöht. Der Urin- und Stuhlbefund sind ähnlich wie bei der akuten Form. Der direkte Coombstest ist immer positiv, auch der

indirekte Coombstest kann positiv sein. Dann ist die Prognose schlechter. Die Bestimmung der Erythrozytenüberlebenszeit mit ^{51}Cr -markierten Erythrozyten zeigt eine extreme Verkürzung der Erythrozytenüberlebenszeit an und gibt gleichzeitig einen Hinweis darauf, ob die Milz den Hauptabbauort der Erythrozyten darstellt.

4.2.6 Knochenmark:

Das Knochenmark ist hyperplastisch, hauptsächlich durch die gesteigerte, links verschobene Erythropoese, wobei alle Reifungsstufen vermehrt sind.

4.2.8 Verlauf:

Der Verlauf ist unterschiedlich: Es gibt sehr leichte, aber auch schwere Formen, gekennzeichnet durch häufige akute Schübe, die manchmal trotz Therapie zum Tode führen. Bei einer Reihe von 29 Patienten lebten nach 5 Jahren noch 19 Patienten (Schwartz und Costea 1966, zitiert nach 11).

4.2.9 Prognose:

Die Prognose ist als gut zu bezeichnen, doch kommen auch schwere Fälle vor. Folgende Komplikationen können auftreten: neurologische Symptome (z. B. Sensibilitätsstörungen), Thrombophlebetiden, selten eine Cholestase, bei längerem Krankheitsverlauf können Gallensteine auftreten.

4.2.10 Therapie:

Bei hochgradiger Anämie sind Bluttransfusionen erforderlich. Hierbei handelt es sich aber nur um eine symptomatische Maßnahme. Als wichtigste therapeutische Maßnahme in der Behandlung der autoimmunhämolytischen Anämie ist der Einsatz von Corticosteroiden anzusehen. Nelius (91) empfiehlt eine Initialdosis von 60 bis 100 mg/die Prednisolon, die 10 bis 14 Tage beibehalten werden sollte. Die Erhaltungsdosis, die individuell verschieden ist, sollte bei höchstens 10 bis 15 mg/d liegen, da sonst mit erheblichen Nebenwirkungen zu rechnen ist. 50 % der Patienten benötigten eine Dauertherapie von 5-15 mg, 30 % blieben nach einem Jahr ohne Therapie in der Vollremission (43). Anzustreben sind ein Hämoglobinspiegel im Serum von mindestens 10 g % und Retikulozytenzahlen unter 40 o/oo (43).

Sánchez-Fayos (108) berichtet von 45 Patienten mit Autoantikörper bedingter hämolytischer Anämie, die mit Corticosteroiden (Prednison, -solon) in einer Dosierung von 0.5 - 3 mg/kg/d behandelt wurden. Am besten sprachen die Patienten mit der akuten Verlaufsform an. 70 % der Erkrankten befanden sich am Ende des ersten Jahres in der Remission, 12 % waren gestorben und bei 8 % hatte sich der Zustand "gebessert". Bei Nichtansprechen der Therapie auf Corticosteroide ist die Splenektomie in Betracht zu ziehen. Vor diesem Eingriff muß aber eine Isotopenuntersuchung mit ⁵¹Cr-markierten Erythrozyten durchgeführt werden. Nur bei vorwiegend lienalem Abbau der Erythrozyten ist mit einem Erfolg zu rechnen (43). Der Erfolg der Splenektomie wird mit 50 % angegeben (43). Sollte eine Kontraindikation gegen die Splenektomie bestehen (Alter, Operationsfähigkeit, etc.), oder erfolgt die Zerstörung der Erythrozyten hauptsächlich in der Leber, so können folgende Immunsuppressiva angewandt werden:

Azathioprin: Kardaszewicz und Harburt-Grylka (66) berichten von 15 Patienten mit autoimmunologisch hämolytischer Anämie, die sie mit Azathioprin in einer Dosierung von 50 bis 200 mg/d, bzw. 6-Mercaptopurin in der gleichen Dosierung, kombiniert mit Prednison behandelten. Bei fünf Patienten konnte die Steroiddosis gesenkt werden, bei vier Patienten kam es zur Vollremission, bei drei weiteren Patienten verschlechterte sich die Anämie, und vier Patienten zeigten keine Änderung.

Hitzig und Massimo (56) setzten Azathioprin bei drei Kindern mit autoimmunologisch hämolytischer Anämie ein. Sie gaben Imuran[®] in einer Dosierung von 2-5 mg/kg/d, kombiniert mit Prednison. In einem Fall kam es zur Heilung der Erkrankung, bei den zwei restlichen Kindern konnte die Steroiddosis stark gesenkt werden.

Wysocki et al. (148) setzten in 2 Fällen bei AHA Immunsuppressiva ein: Imuran[®] Dosierung 200 mg/d, Erhaltungsdosis 100 mg/d. In beiden Fällen kam es zur anhaltenden Vollremission.

Thymektomie: Webb et al. (141) berichten von einer Thymektomie bei einem sieben Monate alten Kind mit AHA mit positivem Coombstest, das zuvor erfolglos mit Corticosteroiden behandelt worden war. Die Operation erbrachte eine Vollremission. Zwischenzeitlich erkrankte es allerdings an einem Bronchialasthma.

Webb begründete diesen Therapieversuch mit der Annahme, daß dem Thymus bei der Bildung oder Prägung von immunkompetenten Zellen eine entscheidende Rolle zukommt, und daß eben diese immunkompetenten Zellen für die Reaktionen vom Autoimmuncharakter verantwortlich sind. Unter diesem Aspekt erschien ihm die Thymektomie bei Kindern sinnvoll, bei denen das Thymus noch nicht wie bei dem Thymus der Erwachsenen durch eine physiologische Involution ausgeschaltet worden sei.

4.2.11 Eigene Ergebnisse hämolytische Anämie:

In der Universitätsklinik Marburg wurden von 1965 bis 1976 zwölf Patienten mit autoimmunologisch bedingter hämolytischer Anämie behandelt. Als erste Symptome traten typische Anämiesymptome auf (leichte Erschöpfbarkeit, Müdigkeit, Schwindelgefühl, Inappetenz, Belastungsdyspnoe, usw.) in 10/12 Fällen, Ikterus der Haut (8/12), Ödeme (3/12), Gewichtsverlust (3/12) und Oberbauchkoliken (2/12). Die Familienanamnese war in allen Fällen leer. Die Eigenanamnese war in den meisten Fällen unauffällig; Anämie (3/12), Gallenkoliken (1/12), Diabetis mellitus (2/12), Thrombophlebitis (1/12) und Nephrolithiasis (1/12) wurden genannt. Der klinische Befund ergab: Reduzierung des Allgemeinzustandes (2/12), Blässe von Haut und Schleimhaut (7/12), Ikterus (7/12), Lebervergrößerung (4/12), Milzvergrößerung (3/12), Dyspnoe (3/12), Tachykardie (3/12), Blutdruckerhöhung (2/12).

Als pathologische Labordaten fanden sich: Verminderung des Hämoglobins (12/12), Erythrozytopenie (12/12), BSG-Erhöhung (10/12), Vermehrung der Retikulozyten (12/12), Verminderung des Gesamteiweißes (9/12), Vermehrung des indirekten Bilirubin (9/12), Verminderung des Haptoglobingehaltes (7/12), Verminderung der Eisenbindungskapazität (7/12), Erhöhung des Serumeisenspiegels (5/12), Thrombozytose (4/12), Erhöhung der LDH (5/12), der GOT/GPT (5/12), Ausscheidung von Urobilinogen (5/12), Eosinophilie (3/12), Leukozytose (3/12).

Die immunologischen Untersuchungen ergaben einen positiven Coombs-test in 11/12 Fällen. In der Immunelektrophorese wurde gelegentlich eine Erniedrigung von Ig G in 3/12 Fällen beobachtet. Alle sonstigen immunologischen Untersuchungen waren im Normbereich.

Die Untersuchung des Sternalmarks ergab in 7/10 Fällen ein hyperplastisches Mark, eine erhöhte und linksverschobene Erythropoese wurde in allen Fällen gefunden. Eine Markeosinophilie wurde in 3/12 Fällen beobachtet, die Megakaryozyten waren in 2/12 Fällen vermehrt. Ein Leber-Milz-Scintrigramm wurde in 10/12 Fällen angefertigt, dabei zeigte sich eine Milzvergrößerung in 5/10 Fällen, eine Vergrößerung von Leber und Milz in 2/12 Fällen, in 3/12 Fällen wurden normale Größen der Organe gefunden. Eine Erythrokinetik wurde in 8/12 Fällen durchgeführt, dabei fanden sich in 7/8 Fällen typische Hämolysezeichen. Eine lienale Hämolyse wurde in allen Fällen beobachtet.

4.2.12 Eigene Therapieergebnisse hämolytische Anämie:

Als Therapie wurden in 8/12 Fällen Glucocorticosteroide als Monotherapie eingesetzt (Dosierung: Initialdosis = 40-60 mg/d, Erhaltungsdosis = 10-15 mg/d). Dabei kam es in 5/12 Fällen zur anhaltenden Vollremission, ohne daß weiterhin Medikamente gegeben werden mußten. 2 weitere Patienten konnten unter einer Dauertherapie mit Prednison (mittlere Dosierung 15 mg/d) in einer Vollremission gehalten werden. Auslaßversuche führten jedoch zu Rezidiven. Ein Patient kam unter Prednisondauertherapie nur in eine Teilremission. 4/12 Patienten erhielten Glucocorticosteroide, kombiniert mit Azathioprin, nachdem eine Monotherapie mit Prednison ohne ausreichenden Erfolg geblieben war. In einem Fall wurde nach erfolgloser zusätzlicher Azathiopringabe die Milz exstirpiert. Dabei kam es bei diesem Patienten zur anhaltenden Vollremission. Die drei restlichen Patienten kamen auch unter Dauertherapie von Azathioprin (50-100 mg/d) und Prednison (Erhaltungsdosis = 10-15 mg/d) nur in Teilremissionen. (Beobachtungszeitraum 1/2 - 2 Jahre). Bei diesen Patienten wurden Hämolysezeichen und positiver Coombstest bei Kontrolluntersuchungen festgestellt. Dosisreduzierungen führten regelmäßig zu Rezidiven.

Unsere Ergebnisse entsprechen damit den Angaben in der Literatur. Das zusätzlich zu Prednison gegebene Azathioprin führt nur in seltenen Fällen zu Vollremissionen, meist ist eine Dauertherapie erforderlich. Befindet sich der Hauptabbauort der Erythrozyten in der Milz, so scheint die Milzexstirpation nach erfolgloser medikamentöser Therapie die Therapie der Wahl zu sein (s.o.)

4.3. Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)

4.3.1 Definition:

Der SLE ist eine akut oder chronisch verlaufende, nicht infektiöse Erkrankung der Haut und des Gefäßbindegewebes. Im Vordergrund der Erkrankung stehen Veränderungen der Haut, der Gelenke und verschiedener viszeraler Organe. (Bei nur cutanem Befall wird die Form des Cutanen Lupus Erythematoses (CLE) abgegrenzt).

4.3.2 Häufigkeit, Alter und Geschlechtsverteilung:

70 bis 91 % der Fälle sind Frauen (117). Der Krankheitsbeginn ist meistens im 3. bis 4. Lebensjahrzehnt. Beschrieben sind aber auch Fälle vom 2. bis 79. Lebensjahr (117). Über die Inzidenz finden sich in der Literatur und in den Lehrbüchern keine Angaben.

4.3.3 Ätiologie des SLE:

Die Ursache des SLE ist letztlich noch unbekannt. Es wird aber eine Vielzahl auslösender Faktoren diskutiert. Exposition mit Sonnen- bzw. UV Licht kann von einem akuten Ausbruch des SLE gefolgt sein. Patienten bringen lokalisierte Infektionen, z.B. Pneumonien, damit in Verbindung. Einnahmen von Medikamenten (Gold, Sulfonamide, Penicillin oder andere Antibiotika) mögen die Erkrankung oder ihre Exazerbation auslösen. Hierbei ist auch an die Möglichkeit einer sekundären, medikamentenbedingten Erkrankung des Gefäßbindegewebes mit LE-Charakter zu denken.

Manche Autoren unterscheiden demgemäß zwischen einem primären SLE (sui generis) und einer sekundären Form ("medikamentös bedingt"). Die Annahme, daß dem SLE immunpathologische Mechanismen zugrundeliegen, wird von folgenden Tatsachen gestützt:

Es treten ein ANF und LE Faktor im Serum auf. Das LE-Zellphänomen ist positiv. Der LE Faktor ist ein Immunglobulin der Klasse G (Ig G), der plazentagängig und im Blut von Kindern SLE-kranker Mütter nachweisbar ist. Diese Kinder erkranken jedoch nicht. Das SLE-Phänomen wird weiter unten beschrieben. Genetische Einflüsse werden diskutiert, Berichte von mehreren Erkrankungen an SLE in einer Familie

(Blumenfeld et al. und Harvey et al., zitiert nach 117) liegen vor. Die Ursache dafür, daß bevorzugt junge Frauen befallen werden, ist nicht geklärt. Exazerbationen in der Schwangerschaft oder hormonelle Faktoren wurden beschrieben (117). Möglicherweise spielen die Geschlechtschromosome eine Rolle. So wird diskutiert, ob bestimmte genetische Informationen zu bestimmten immunologischen Reaktionen auf den Geschlechtschromosomen kodiert sind und je nach Homo- oder Heterozygotie zum Tragen kommen.

Daneben haben Gyorgy und Norton (zitiert nach 117) Myxovirusähnliche Einschlüsse in den Capillarendothelien in Niere, Haut und Muskel gefunden. Diese Einschlüsse sind nicht für den SLE spezifisch. Viren konnten bisher nicht daraus kultiviert werden. Der fluoreszenzimmunologische Nachweis von Immunglobulin- und Komplement-Ablagerungen im Gefäßendothel der befallenen Organe hat die Vermutung gestützt, daß Immunkomplex-Ablagerungen pathogenetisch bedeutsam sein könnten, obwohl das betreffende Antigen nicht klar definiert ist, nachdem der Charakter des Reaktionsproduktes des LE-Faktors aber in Nukleinsäuren zu suchen wäre.

Miescher et al. (persönliche Mitteilung) haben beim LE auch zirkulierende Immunkomplexe durch ihre Bindungsfähigkeit für radioaktiv markiertes C 1_g nachgewiesen. Die Immunkomplex-Hypothese wird auch durch die pathologisch-anatomischen Befunde, z.B. von "Silberdrahtgefäßen" in der Niere, unterstützt.

4.3.4 Klinik des SLE:

Der SLE befällt das Bindegewebe, besonders der Gefäße, in vielen Organen und Strukturen des Körpers. Bei 20 % der Erkrankungen ist ein akuter Beginn feststellbar, dabei sind Fieber in 100 %, Gelenkbeschwerden in 50 % und Hautveränderungen in 70 % der Fälle vertreten (112). Eine Nierenbeteiligung schon beim akuten Auftreten korreliert mit einer schlechten Prognose. Bei chronischem Beginn der Erkrankung treten ebenfalls Fieber in 85 %, Arthritis in 75 %, Arthralgien in 90 % und Hautveränderungen in 50 % der Fälle auf. Die Veränderungen im einzelnen:

a) Haut: Bevorzugt sind die belichteten Hautpartien, im Gesicht kann

die typische Schmetterlingsfigur vorhanden sein. Es treten scharf begrenzte Erytheme auf, später bilden sich Hyperkeratosen aus. Ältere Herde werden atrophisch.

b) Gelenke: Es besteht eine rezidivierende, manchmal wandernde Synovitis. Die Gelenke sind geschwollen, die Bewegung ist schmerzhaft eingeschränkt. Der Gelenkbefall ist nicht immer symmetrisch. Typisch für den SLE ist dabei eine starke Arthralgie bei gleichzeitig nur geringen entzündlichen Veränderungen (117).

c) Periphere Gefäße: Es treten Venenthrombosen auf. Raynaud-artige Symptome können dem Ausbruch des SLE in 25 % der Fälle (117) bis zu 2 Jahren vorausgehen.

d) Nieren: In 46 % der Fälle ist die Niere betroffen, zuerst zeigen sich Symptome der Herdnephritis, 50 % der Fälle mit Nierenbeteiligung entwickeln ein nephrotisches Syndrom (Ödem, Eiweißausscheidung im Urin, Albuminverminderung im Serum). Eine glomerulonephritische oder vasculäre Schrumpfniere entwickelt sich in 40 - 50 %. Der erhöhte Blutdruck ist dann oft führendes Symptom. Pathologisch-anatomisch findet sich eine hyaline Verdickung der Kapillarschlingen (Drahtschlingenphänomen), fokale Schlingennekrosen und eine proliferative Glomerulonephritis.

e) ZNS: In 25 % der Fälle treten Symptome des Zentralnervensystems auf: Epileptische Anfälle, Psychosen und Polyneuropathie (117).

f) Lymphatisches System: Lymphknotenvergrößerungen werden in 58 % der Fälle beschrieben, bevorzugte Stellen sind Hals und Axilla (112).

Eine Splenomegalie ist in 20 % der Fälle vorhanden (117).

g) Herz: Am Herzen kann es zur atypischen verrukösen Endocarditis (Libman-Sachs) kommen. Bevorzugt sind Mitralklappen- und Trikuspidalklappen. Klinisch kann es zum Auftreten von systolischen Geräuschen

kommen. Der Befall des Herzmuskels kann mit Rhythmusstörungen (Tachykardie oder Extrasystolie) einhergehen. Die serösen Häute (Pleura in 45 %, Pericard in 30 % der Fälle) sind in Form einer fibrinösen Entzündung beteiligt (112).

h) Gastrointestinaltrakt: Gastrointestinale Symptome treten in 20 % der Fälle auf, und zwar in Form von abdominellen Schmerzen und Durchfall. Ursache sind meistens entzündliche Schleimhautveränderungen (112).

i) Leber: Die Leber ist bei 25 % der Patienten vergrößert (112). Histologische Veränderungen sind jedoch häufiger, sonstige klinische Zeichen einer Leberbeteiligung dagegen eher selten.

4.3.5 Labor:

In 70 - 80 % der Fälle findet sich eine Leukozytopenie (2.500 - 3.500) bei gleichzeitiger hypochromer Anämie. Bei 43 % besteht eine Thrombopenie (unter 100.000). In 5 % der Fälle treten anti-erythrozytäre Antikörper auf und führen dann zum Bild der Coombs-positiven hämolytischen Anämie.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist extrem beschleunigt. In der Elektrophorese kommt es zur Vermehrung der γ -Globuline. Die Wassermannreaktion kann unspezifisch positiv ausfallen. Der Rheumafaktor ist in 30 - 40 % der Fälle positiv, C-reaktives Protein kann nachweisbar werden (112). Der antinukleäre und LE-Faktor ist in fast allen Fällen nachweisbar. Es handelt sich dabei um ein γ -Globulin mit der Sedimentationskonstante 7 S, und dem Molekulargewicht 160.000. Es liegen dabei Antikörper gegen Kernbestandteile vor. Das LE-Zellphänomen besteht in der Phagozytose freigewordenen Kernmaterials (Kerne von neutrophilen Leukozyten gehen unter, sie verlieren ihre Basophilie und werden von Leukozyten phagozytiert. Folge ist der Zelltod). Eine typische "Rosettenform" entsteht, wenn mehrere Phagozyten an dem Prozeß beteiligt sind.

4.3.6 Verlauf und Prognose:

Akute Verlaufsformen können in 2 - 3 Jahren zum Tode führen. Foudroyante Verläufe sind selten (2 %, zitiert nach 117). Ist die Erkrankung chronisch, so verläuft sie meistens in Schüben, wobei die serologischen Befunde (ANF, LE-Faktor) im Intervall negativ werden können.

Leonhardt, zitiert nach (117), berichtet von einer Überlebensrate von 70 % 5 Jahre nach Diagnosestellung und 51 % 10 Jahre nach Diagnosestellung. Die Prognose hat sich mit der Einführung einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie deutlich gebessert. Zu einer Verschlechterung der Prognose kommt es, wenn die Nieren befallen sind (117).

4.3.7 Differentialdiagnose:

Es müssen andere Kollagenosen, die PCP, die nur äußerst selten ein positives LE-Zellphänomen aufweist, die akute Polyarthrititis und andere, mit SLE ähnlichen Symptomen verlaufende Erkrankungen abgegrenzt werden.

Autor (Nr.)	Zahl der Patienten	davon mit Nephritis	Therapie	Erfolg
Maher et al. (79)	11	11	Aza 1.7 bis 4.3 mg/d/kg	Vortherapie mit Corticosteroiden war ohne Erfolg oder zu große Nebenwirkungen 4 Pat. starben 7 bis 53 Tage nach Behandlungsbeginn. 3 Pat. guter Erfolg, 2 Pat. vorübergehende Besserung der Nierensymptome; nur bei 1 Pat. verbesserten sich die immunol. Befunde.
Kerl et al. (67)	6		Aza I = 100-150 mg/d E = 50-100 mg/d kombiniert mit Prednison I = 60 mg/d, E = 5-10 mg/d und Resochin 250 mg/d und Indomethacin 50-100 mg/d	nach 1 1/2 bis 5 Jahren Behandlungsdauer: 4 Pat. "gebessert", subjektiv beschwerdefrei, 1 Pat. unverändert, 1 Pat. nach 5 Jahren verstorben
Ricken et al. (101)	1	1	Aza + Corticoide (keine Dosierungsangabe) Behandlungsdauer 9 Monate	guter Therapieerfolg, als Nebenwirkung Ausbildung einer kavernösen Lungentuberkulose, die mit Tuberkulostatika erfolgreich behandelt wurde. 9 Monate nach Behandlungsbeginn Remission
Strejcek (128)	12	6	6-MP 1.5 - 2 mg/kg/d Behandlungsdauer 2 Wochen bis 30 Monate	bei 1 Pat. wurde 6-MP wegen Magenbeschwerden schon einige Tage nach Beginn abgesetzt. Erfolg nur bei 2 Pat. mit nephrotischem Syndrom und 1 Pat. im akuten Schub

Autor (Nr.)	Zahl der Patienten	davon mit Nephritis	Therapie	Erfolg
Steinberg et al. (124)	38	38	Kontrollierte Doppelblindstudie Dosierung a) Cyclo 10 Pat. 1.2-2.5 mg/kg/d b) Aza 13 " 0.8-3.5 mg/kg c) Placebo 15 " alle kombiniert mit 7.5 bis 30 mg Prednison	Kriterien der Verbesserung Kreatininclearance, Proteinurie, Urnsediment, C 3, Anti DNA und extrarenaler Befall der SLE Ergebnis: Cyclo:23 von 60 möglichen Verbesserungen; Aza:9 von 78 möglichen Verbesserungen; Placebo: 12 von 90 möglichen Verbesserungen
Mackay et al. (77)	10	?	5 Aza 200 mg/d 5 Cyclo 200 mg/d alle Patienten erhielten zusätzlich Prednison = 15 mg Behandlungsdauer 1 Jahr	Besserung bei 4 von 5 Cyclophosphamid-behandelten Patienten, 1 Patient unveränderter Zustand, Verbesserung mit Aza bei 3 Pat., Verschlechterung bei 2 Patienten. aber mehr schwere Nebenwirkungen bei Cyclo. Kriterien der Besserung: Anti DNA, LE Zellen, Serumkomplement, Eisen im Serum, BSG
Donadio et al. (34)	16	16	7 Pat. Prednison + Aza I = 60 mg 20 mg+ 2 mg/kg/d 9 Pat. nur Prednison I = 60 mg/d reduziert schrittweise auf 20 mg/d Behandlungsdauer 6 Monate	Randomisierte Studie; Kriterien der Besserung: Nierenbiopsie, LE Zellen, Anti DNA-Titer, Kreatininclearance, Proteinurie, Urnsediment, Serumkomplement, gute Erfolge in beiden Gruppen. Kein zusätzlicher Erfolg von Aza.

Tabelle 1/ IIII

Autor (Nr.)	Zahl der Patienten	davon mit Nephritis	Therapie	Erfolg
Cameron et al. (19)	6	6	Cyclo I = 200-250 mg/d E = 40- 75 mg/d Behandlungsdauer 9 Monate	3 komplette Remission 3 keine Änderung, davon 1 Patient weitere Therapie verweigert.
Steinberg et al. (125)	13	13	Cyclo 7 Patienten 1.3-2.8 mg/kg Körpergewicht/die Placebo 6 Patienten Z = 30 mg/d Prednison Behandlungsdauer 10 Wochen	3 gute Ergebnisse, 3 Teilremissionen, 1 ohne Erfolg Placebo ohne Wirkung
Feng et al. (39)	42	29	Cyclo I = 400 mg i.v. wöchentlich E = 100 mg oral 4 x pro Woche Z = 15 - 60 mg Prednison Behandlungsdauer 6 - 84 Monate	16 Vollremissionen, 12 "gute Erfolge, 5 "geringere" Erfolge 6 Patienten gestorben, nach 34 Monaten "follow up"
Fries et al. (41)	14	10	Cyclo allein I = 50-150 mg/d E = 25 mg/d oder Pred.allein I = 60 mg/d E = 10 mg/d Behandlungsdauer 16 Wochen	Cyclo allein nur bei 2 Patienten Therapieerfolg Prednison allein oder nach Cyclovorbehandlung 9 Patienten Therapieerfolg.
Muhl und Adorf (87)	1	-	Cyclo I = 150 mg/d E = 50 mg/d Z = 15 mg Prednison Behandlungsdauer 10 Monate	Nach 10 Monaten Behandlung deutliche Besserung

Tabelle 1/IV

Autor (Nr.)	Zahl der Patienten	davon mit Nephritis	Therapie	Erfolg
Uriniard et al. (36)	20	20	Aza I = 2 bis 4 mg/kg/die E = 1 - 1.5 mg/kg/die Pred I = 30 mg; E = 10-20 mg Aza wurde erst bei Nichtansprechen der Corticoide zusätzlich gegeben.	bei 12 Pat. klinische Besserung, 10 Pat. zeigten bei der Kontroll- nierenbiopsie eine Abnahme der Proliferationsneigung, bei 9 von ihnen fand sich außerdem eine Ab- nahme der Dicke der Basalmembrane. 2 Pat. ergab unveränderter, histo- logischer Befund, bei 10 Pat. zeigte sich histologisch eine Verschlechterung
Sztejubok et al. (132)	35	24	Kontrollstudie: 16 Aza 2.5 mg/kg/die + Pred; 11 + Nephrr. kombiniert mit o-20 mg Prednison/d; Durchschnitt 5.8 mg/d 19 nur Prednison o-40 mg/d Durchschnitt 14.7 mg/d	Verbesserung der Nierenfunktion bei allen Patienten mit Aza und Pred. Keine Verbesserung von immunolog. Befunden bei beiden Gruppen. Autoren geben der Kombination Aza + Pred den Vorzug wegen des corticoid- sparenden Effektes.
Apostoloff et al. (7)	30		6 MP I = 100-150 mg/d; E = 75 mg/d oder Aza I = 150-200 mg/d; E = 100-150 mg/d Prednison zwischen 60-100 (akuten Schüben) bei 10-15 mgd(E)	bei 18 Pat. Titerabfall der antinucleären Faktoren, 2 Pat. verstarben an anderen Erkrankungen. Kein Unterschied der Wirksamkeit zwischen 6-MP und Aza

Tabelle 1/V

Autor (Nr.)	Zahl der Patienten	davon mit Nephritis	Therapie	Erfolg
Shelp et al. (116)	12	12	Aza 1.0-3.0 mg/kg/d 5 Pat. wurden mit Prednison 5-10 mg/d kombiniert behandelt.	Subjektive Besserung bei ungefähr der Hälfte der Patienten, bzw. Gleichbleiben in allen Fällen, gemessen an der Nierenfunktion und Nierenhistologie
Sharon et al. (114)	9	?	Aza 2.5 mg/kg/d Z = Prednison = 15 mg/d dann Auslaßversuche Behandlungsdauer 18 Monate	Exazerbation des SLE 21-200 Tage nach Absetzen der Aza-Therapie, bei 7 von 9 Pat. (Vergleichsgruppe: nur 1 von 7 Pat. Exazerbation, bei dem Aza weitergegeben wurde).
Ginzler et al. (45)	110	68	Aza erhielten 73 Pat.; 2 Gruppen vpm SLE Kranken a) schlechte Prognose (A) 55 b) gute Prognose (B) 19 Dosis 2.5 mg/kg/d=I 2.3 mg/kg/d=E Behandlungsdauer 1-7 Jahre	Abnahme der Krankenhausaufenthalte um mehr als 50 %, Improved long-term survival 72 % - 29 %. Patienten der Gruppe B kamen bei Aza-Behandlung seltener in die Gruppe A (nur 1 von 20 gegenüber 11 von 34 nicht mit Aza behandelten) nur geringe Toxizität von Aza Indikation für Aza: a) Pred mehr als 15; b) zu viele Krankenhausaufenthalte; c) Gruppe A

Tabelle 1/ VI

Autor (Nr.)	Zahl der Patienten	davon mit Nephritis	Therapie	Erfolg
Snaith et al. (121)	6	6	Chlorambucil I = 4-6 mg/d; E = 2 mg/d Kombiniert mit Prednison 10-15 mg Behandlungsdauer 24 bis 64 Monate	2 1/2 bis 6 Jahre = Überlebenszeit unter Beobachtung, in allen Fällen verbesserten sich die Nierenfunktion und subjektive Symptome, keine wesentlichen Nebenwirkungen
Dubois (37)	17	keine Angabe	Ibuprofen E = 1200-3200 mg/d Mittelwert 2400 14 Patienten erhielten zusätzlich Corticosteroide Therapiedauer 1.5 bis 33 Wochen	9 von 13 Pat. mit Gelenkbeschwerden sprachen auf die Therapie an. Corticoidosis konnte nur in 3 Fällen gesenkt werden. Weitere Angaben gibt der Autor nicht. Er beabsichtigt die Durchführung einer Doppelblindstudie.
I = Initialdosis E = Erhaltungsdosis Z = Zusätzliche Therapie				
			Aza = Azathioprin 6-MP = 6-Mercaptopurin Cyclo = Cyclophosphamid Pred = Prednison	

4.3.8 LE-Therapie:

Ivanova (62) berichtet von über 200 Patienten mit SLE, die 10 Jahre lang mit Quinoline und Corticosteroiden behandelt wurden. 160 Patienten wurden kontinuierlich 3 - 10 Jahre lang behandelt. In 40 % der Fälle konnte die Aktivität der Erkrankung gebessert werden, für 16 % der Fälle wurde eine Heilung der Erkrankung angegeben. Der Autor weist darauf hin, daß somit bei 2/3 aller Patienten die Arbeitsfähigkeit wieder hergestellt wurde. Eine Angabe, bei wievielen der Patienten die Niere mitbeteiligt war, fehlt.

Cathcar et al. (21) berichten von sieben Patienten mit diffuser, proliferativer Lupus - Nephritis, denen sie intravenös hohe Dosen (an 3 aufeinander folgenden Tagen 1 g als bolus) von Methylprednisolonen gaben. Fünf Patienten sprachen gut auf diese Therapie an, 1 Monate nach Behandlungsbeginn waren die Serumkreatininwerte erheblich verbessert. Schwere Nebenwirkungen beobachteten die Autoren nicht.

Czecińska A. et al. (23) berichten von 59 Patienten mit SLE, die als Dauertherapie Glucocorticosteroide erhielten. 27 dieser Patienten starben nach 2 - 8 Jahren und 32 Patienten wurden weiter behandelt. Als Initialdosis erhielten sie 80 bis 100 mg/d Prednison. Die Autoren sehen in der kontinuierlichen Dauertherapie mit Cortisol eine gute Behandlungsmöglichkeit, schwere Nebenwirkungen beobachteten sie nicht.

Nelius (91) sieht ebenfalls den Einsatz von Glucocorticosteroden bzw. Chlorochin als Therapie der ersten Wahl an.

Zur Anwendung kommen bei akuten Verläufen entzündungshemmende Substanzen (Salizytate, Pyrazolon u.a.), aber nur bei bestehender Kontraindikation gegen Corticosteroide; sie sind gegen die akuten Symptome gut wirksam, ihr Einsatz bei akut kranken Patienten wird als nützlich angegeben (Harvey et al., und Ropes, zitiert nach 117)

Antimalariamittel: Die Wirkungsweise dieser Substanzen beim SLE ist unbekannt. Sie beeinflussen den Stoffwechsel der Mesenchymzellen und unterdrücken das LE-Zellphänomen. Dubois et al., zitiert nach 117, behandelten 14 Patienten mit Antimalariamitteln. Sie fanden, daß bei weniger akutem Erkrankungsverlauf Chloroquin gut anschlug. Ziff et al., zitiert nach 117, fanden, daß durch den zusätzlichen Einsatz von Antimalariamitteln die Erhaltungsdosis von Corticosteroiden deutlich gesenkt werden konnte. Allerdings wurde über zum Teil starke Nebenwirkungen berichtet, zum Beispiel Retinopathien, Psychosen und gastrointestinale Störungen. Die Retinopathie war dabei die schwerste Nebenwirkung.

Cyclophosphamid: Cameron et al. (19) berichten von sechs Patienten mit Lupus-Nephritis, die sie mit Cyclophosphamid behandelt haben, bei denen drei in eine Remission kamen, drei nicht auf die Therapie ansprachen.

Steinberg et al. (125) unternahmen eine kontrollierte Studie bei dreizehn Frauen mit Lupus-Nephritis. Sie gaben entweder Cyclophosphamid oder Placebo über 10 Wochen. Zusätzlich bekamen alle Patientinnen weiterhin Prednison. Das Ergebnis wurde nach folgenden Parametern beurteilt:

Proteinurie, Urinsediment, anti-DNA-Antikörper, Serumkomplement und Besserung extrarenaler Befunde. Dabei erhielten sie mit Cyclophosphamid deutlich bessere Ergebnisse als mit Placebo, das in keinem Falle eine Besserung brachte (Einzelheiten s. Tabelle Nr. 1).

Feng et al. (39) berichten von 42 Patienten, die sie mit Cyclophosphamid, kombiniert mit Prednison, behandelten. Dabei kam es bei mehr als der Hälfte der Patienten zum "guten" bzw. "sehr guten" Therapieerfolg. Als Nebenwirkungen traten bei acht Patienten Alopezien auf, bei 14 Patientinnen kam es zu Menstruationsstörungen. Weitere Nebenwirkungen waren Hämaturie, Leukopenie und Hautinfektionen.

Fries et al. (41) fanden, daß Cyclophosphamid, allein gegeben, nur bei zwei von 14 Patienten Erfolg hatte, daß dagegen Prednison nur

bei fünf von 19 Patienten ohne Erfolg blieb. Die Autoren hatten zuerst jeweils sieben Patienten entweder nur Prednison oder Cyclophosphamid gegeben. Bei Nichtansprechen der Therapie gaben sie dann jeweils das andere Medikament. Erhebliche Nebenwirkungen traten sowohl bei Cyclophosphamid als auch unter Prednisongabe auf.

Cyclophosphamid oder Azathioprin (im Vergleich): Steinberg et al. (124) fanden bei einer kontrollierten Doppelblindstudie, bei der sie bei 38 Patienten mit Lupus-Nephritis entweder Cyclophosphamid, Azathioprin oder Placebo gaben, daß Cyclophosphamid wesentlich wirksamer war als Azathioprin und Placebo, wobei Azathioprin nur gering besser wirksam war als Placebo (Einzelheiten s. Tabelle Nr.1) Allerdings weisen die Autoren auf die zum Teil erheblichen Nebenwirkungen von Cyclophosphamid hin.

Mackay et al. (77) fanden bei zehn Patienten mit SLE, denen sie entweder Cyclophosphamid oder Azathioprin gaben, daß zwar Cyclophosphamid etwas wirksamer war, aber auch mit einer höheren Nebenwirkungsrate behaftet war als Azathioprin. Die Autoren heben den Corticoid-sparenden Effekt beider Substanzen hervor. (Einzelheiten s. Tabelle Nr.1)

Azathioprin oder 6-Mercaptopurin: Donadio et al. (34) berichten von 16 Patienten mit SLE, von denen sie sieben Patienten Azathioprin (Dosierung 2 mg/kg/die) kombiniert mit Prednison gaben, neun weitere Patienten erhielten nur Prednison. Dabei erzielten sie gute Erfolge in beiden Behandlungsgruppen. Einen zusätzlichen Erfolg von Azathioprin sahen die Autoren nicht.

Maher et al. (79) behandelten elf Patienten mit SLE mit Azathioprin in einer Dosierung von 1.7 bis 4.3 mg/kg/die, nachdem eine Vortherapie mit Corticosteroiden ohne Erfolg oder mit zu großen Nebenwirkungen behaftet war. Bei drei Patienten wurde ein guter Therapieerfolg erzielt, bei zwei Patienten wurde die Niereninsuffizienz vorübergehend gebessert und vier Patienten starben 7 bis 53 Tage nach Behandlungsbeginn.

Drinkard et al. (36) behandelten 20 Patienten mit Lupus-Nephritis mit Azathioprin, kombiniert mit Prednison (Einzelheiten s. Tabelle Nr. 1), wobei Azathioprin erst bei Nichtansprechen der Corticosteroide gegeben wurde. Bei zwölf Patienten trat eine klinische Besserung ein, bei zehn Patienten zeigte eine Nierenkontrollbiopsie eine

Abnahme der Proliferationsneigung und eine Abnahme der Dicke der Basalmembranen der Glomerulumschlingen. Bei zehn Patienten zeigte sich histologisch eine Verschlechterung des Befundes. Szejnbok et al. (132) gaben sechzehn Patienten mit SLE Azathioprin, kombiniert mit Prednison, neunzehn weiteren Patienten - darunter dreizehn mit Lupus-Nephritis - Prednison als Monotherapie. Eine Verbesserung der immunologischen Befunde trat in beiden Gruppen nicht auf. Jedoch konnte bei den Patienten, die Azathioprin, kombiniert mit Prednison, erhalten hatten, die Nierenfunktion verbessert werden. Die Autoren geben der Kombination Azathioprin/Prednison den Vorzug wegen des Corticoid-sparenden Effektes.

Apostoloff et al. (7) behandelten 30 Patienten mit SLE mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin, kombiniert mit Prednison, sie erzielten bei 18 Patienten einen Titerabfall der antinukleären Faktoren. Zwei Patienten verstarben am SLE, zwei weitere an anderen Erkrankungen. Die Autoren sahen keinen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen 6-Mercaptopurin und Azathioprin. Shelp et al. (116) gaben zwölf Patienten mit Lupus-Nephritis Azathioprin. In allen Fällen besserte sich die Niereninsuffizienz oder blieb zumindest stationär.

Ricken et al. (101) sahen bei einem Patienten mit Lupus-Nephritis, dem sie Azathioprin, kombiniert mit Corticosteroiden gegeben hatten, einen guten Therapieerfolg. 9 Monate nach Behandlungsbeginn befand sich der Patient noch in einer Remission. Als Nebenwirkung bildete sich aber eine kavernöse Lungentuberkulose aus, die erfolgreich mit Tuberkulostatika behandelt wurde.

Strejcek (128) gab zwölf Patienten mit SLE - sechs Patienten hatten eine Nierenbeteiligung - 6-Mercaptopurin. Ein guter Erfolg trat nur bei zwei Patienten mit nephrotischem Syndrom und einer Patientin im akuten Schub ein. Bei einer weiteren Patientin mußte das Medikament wegen starker Magenbeschwerden abgesetzt werden. Neun Patienten sprachen nicht auf die Therapie an.

Hayslett et al. (54) berichten von 16 Patienten mit Lupus-Nephritis, denen sie Azathioprin, kombiniert mit Prednison, gaben. Ein Patient

sprach nicht auf die Therapie an, bei einem weiteren Patienten verschlechterte sich der Zustand. Bei den übrigen 14 Patienten ergab sich eine signifikante Reduktion der Proteinurie. Histologisch zeigte sich bei zehn dieser Patienten eine Abnahme der Proliferationsneigung der Glomerulumschlingen.

Sharon et al. (114) behandelten neun Patienten mit SLE mit der Kombination Azathioprin und Prednison. Nach einem Auslaßversuch nach 18 Monaten Behandlungsdauer kam es bei sieben von neun Patienten zu einer Exazerbation der Erkrankung. Bei einer Vergleichsgruppe, der die Medikamente weitergegeben wurde, kam es nur bei einem von sieben Patienten zur Exazerbation der Erkrankung.

Ginzler et al. (45) berichten von 110 Patienten mit SLE, von denen 73 Azathioprin erhielten. Sie unterschieden die Kranken in 2 Gruppen

Gruppe A = Schlechte Prognose (55 Patienten), mit Nierenbeteiligung

Gruppe B = Gute Prognose (19 Patienten), ohne Nierenbeteiligung.

Den Erfolg der Therapie maßen sie an der Zahl der Krankenhausaufenthalte pro Patient. Dabei zeigte sich bei Azathioprintherapie eine Abnahme von 50 %. Einige weitere Parameter, die auch nicht wesentlich bessere Informationen geben konnten, zeigten nur geringere Unterschiede. Patienten der Gruppe B kamen mit Azathioprinmedikation seltener in Gruppe A als Patienten, die Corticosteroide erhielten. Die Autoren haben weiterhin die geringe Toxizität von Azathioprin hervor.

Chlorambucil: Snaith et al. (121) setzten bei sechs Patienten mit SLE mit Nierenbeteiligung Chlorambucil ein. Die Behandlungsdauer betrug 24 bis 64 Monate, es traten keine wesentlichen Nebenwirkungen auf. In allen Fällen erfolgte eine Besserung der subjektiven Symptome, und die Nierenfunktion besserte sich.

Ibuprofen: Dubois (37) setzte Ibuprofen bei 17 Kranken mit SLE ein, die Therapiedauer betrug 1.5 bis 33 Wochen. Neun von 13 Patienten mit Gelenkbeschwerden sprachen auf die Therapie an. Die Corticosteroiddosis konnte aber nur in 3 Fällen gesenkt werden. Weitere Angaben machte der Autor nicht, er beabsichtigte aber die Durchführung einer Doppelblindstudie.

4.3.9 Eigene Ergebnisse der Klinik beim SLE:

In der Universitätsklinik Marburg wurden von 1965 bis 1976 11 Patienten (5 ♀, 6 ♂) mit SLE behandelt. Als erste Symptome fanden sich in 6/11 der Patienten Gelenkbeschwerden, unklares Fieber (6/11), Belastungsdyspnoe (2/11), ein Raynaud Phänomen (1/11) und Schmerzen in der Nierengegend (1/11).

Die Familienanamnese war in allen Fällen leer. Die Eigenanamnese ergab keine Häufung besonderer Erkrankungen, vier Patienten gaben sogar an, vorher nie krank gewesen zu sein. Cholelithiasis (3/11), häufige Anginen (2/11), Osteomyelitis (1/11), Epilepsie (1/11), häufige Lungenentzündungen (1/11) und rheumatische Beschwerden seit Kindheit (1/11) wurden von den Patienten genannt. Als klinisch auffällige Befunde fanden sich neben einem reduzierten Allgemeinzustand (7/11) in 7/11 Fällen krankhafte Veränderungen der Gelenke (Schwellung, Rötung, Bewegungsschmerz). Bei vier Patienten wurde eine erhöhte Körpertemperatur festgestellt. (Mittelwert 38.5 °C). Die serösen Häute (Pleura, Pericard und Peritoneum) waren in 6/11 Fällen beteiligt: Pericarditische (3/11) und pleuritische Reibegeräusche (2/11), druckschmerzhaftes Abdomen und Abwehrspannung (3/11). Eine Tachykardie hatten 7/11 Patienten, ein deutliches Systolikum über dem Herzen war in 4/11 Fällen auskultierbar. Ein erhöhter Blutdruck bei Aufnahme fiel in 2/11 Fällen auf. Ein krankhafter Lungenbefund (Rasselgeräusche, Klopfeschallverkürzung, usw.) fiel bei 6/11 Patienten auf. Hautveränderungen (Rötung, makulöses Exanthem, Schuppung) fanden sich bei 3/11 Patienten. Eine livid-bläuliche Gesichtsverfärbung wurde bei 6/11 Patienten gefunden. Die Leber war in 3/11 Fällen vergrößert, die Milz nur in 1/11 Fall. Lymphvergrößerungen traten bei 2/11 Patienten auf. Ein kopfschmerzhaftes Nierenlager fand sich 4/11 Fällen. Bei der stationären Aufnahme wurden folgende pathologische Labordaten gefunden: Erhöhung der BSG (11/11), Erniedrigung des Eisenspiegels im Serum (11/11), Erniedrigung des Hämoglobinwertes (7/11), im Differentialblutbild Vermehrung von Granulozyten mit Linksverschiebung (8/11), eine Monocytose in 2/11 Fällen. Es fand sich in 9/11 Fällen eine Erniedrigung des Gesamteiweißes, die Elektrophorese zeigte bei diesen Patienten eine Erniedrigung von Albumin (9/11), eine Erhöhung

von γ Globulinen (7/11) und α Globulinen (8/11), eine Erhöhung der Transaminasen (5/11) und von Kreatinin und Harnstoff im Serum (2/11). Eiweiß war im Urin in 9/11 Fällen positiv (davon in 3/11 Fällen nur als "Spur"), Erythrozyten (5 - 10 im Blickfeld) wurden in 6/11 Fällen beobachtet.

Die immunologischen Untersuchungen ergaben bei allen elf Patienten einen positiven LE-Faktor, ein positives LE-Zellphänomen und einen positiven antinukleären Faktor. Der Rheumafaktor war in 5/11 Fällen positiv, der ASH in 4/11 und der AST in 3/11 Fällen erhöht. Einzelne der Untersuchungen waren allerdings nicht bei allen Patienten durchgeführt worden (s. Angabe in der Graphik):

Als krankhafte Röntgenbefunde fanden sich in 8/11 Fällen Pleuraergüsse, Infiltrationen des Lungengewebes (2/11), in 3/11 Fällen war der Lungenbefund unauffällig. Das Herz war in 2/11 Fällen vergrößert, ein Pericarderguß war ebenfalls bei 2/11 Patienten nachweisbar. Sofern das Knochenmark untersucht wurde (in 6/11 Fällen), fanden sich regelmäßig keine pathologischen Befunde: eine Nierenpunktion, die in 3/11 Fällen durchgeführt wurde, erbrachte in 2/3 Fällen die für den SLE typischen Befunde. In einem Fall war der Nierenbefund nicht krankhaft verändert.

4.3.10 Eigene Therapieergebnisse beim SLE:

Als Therapie wurden Glucocorticosteroide als Monotherapie (1/11), die Kombination Azathioprin/Glucocorticosteroide (8/11), die Kombination Resochin/Glucocorticosteroide (2/11) und die Kombination Methotrexat/Glucocorticosteroide bei einem Patienten mit primärem Befall der Niere gegeben. Der Patient unter Prednison-Monotherapie kam 1 Jahr nach Dauertherapie in die Remission (LE Faktor seitdem negativ), nach Absetzen der Glucocorticosteroide traten aber erneut Gelenksbeschwerden auf, so daß eine Dauertherapie (15 mg/d) erforderlich wurde. Als Nebenwirkung der Therapie traten eine starke Akne und Gewichtszunahme auf.

Ein Patient erhielt nach Diagnosestellung einer Lupus-Nephritis Endoxan® (150 mg/d per os 14 Tage lang), kombiniert mit Gluco-

corticosteroiden (Initialdosis = 100 mg/d, Erhaltungsdosis = 25 mg/d), nachdem Imurek[®] ohne jeden Erfolg geblieben war. Unter dieser Therapie besserten sich rasch alle Befunde, insbesondere der Nierenbefund. Allerdings ist der Beobachtungszeitraum noch zu kurz (1/2 Jahr), um über einen Dauererfolg Aussagen zu machen. Von den acht Patienten, die Azathioprin (100 - 150 mg/d) und Glucocorticosteroide (Erhaltungsdosis = 10 - 20 mg/d) erhalten hatten, starben vier Patienten 6 - 16 Jahre nach Diagnosestellung an Apoplexie (2) oder Nierenversagen (2). Die Dauertherapie hatte zwar den Erkrankungsverlauf verlangsamen können, in 2/11 Fällen führte aber der progrediente Nierenbefund zum Tode. Bei den 2/11 Patienten, die an einem Apoplex verstarben, ist der SLE am Tode mitverantwortlich. Von den vier Patienten, die noch am Leben sind (2 - 12 Jahre nach Diagnosestellung) erhalten drei Patienten Imurek[®] (50 - 100 mg/d) und Glucocorticosteroide (10 - 20 mg/d) als Dauertherapie. Auslaßversuche führten regelmäßig zu Rezidiven. Eine Patientin ist zur Zeit ohne Therapie beschwerdefrei, nachdem sie von sich aus die Medikamente nach ca. 1/2 Jahr abgesetzt hatte. Eine Aussage über die aktuelle Aktivität der Erkrankung konnte nicht getroffen werden, da die Patientin nicht zu einer eingehenden Untersuchung zu bewegen war. Bei einem Patienten wurden Glucocorticosteroide (Initialdosis = Millicorten[®] 5 mg/d, Erhaltungsdosis = 0.5 mg/d) und Resochin (0.25 g/d) über 1 Jahr lang gegeben. Unter dieser Therapie besserten sich alle Befunde, der LE Faktor war auch 3 Jahre nach Diagnosestellung noch negativ. Zur Zeit ist der Patient ohne Therapie beschwerdefrei.

Resochin wurde bei einem weiteren Patienten, der Azathioprin, kombiniert mit Prednison, erhalten hatte, gegeben, eine Aussage über die Wirksamkeit läßt sich isoliert für Resochin nicht treffen. Doch geht es dem Patienten nach 10-jähriger Dauertherapie mit der oben genannten Kombination relativ gut, er klagt lediglich über anhaltende Gelenksbeschwerden. Der LE-Faktor ist weiterhin positiv. Die anfänglich erhöhten Serumwerte der harnpflichtigen Substanzen haben sich jedoch normalisiert.

4.4. Pseudo-Lupus erythematoses Syndrom

4.4.1 Definition:

Vom Lupus erythematoses abzugrenzen ist das Pseudo-LE-Syndrom. Es ist durch "unklare", rezidivierende Fieberschübe mit Gelenksbeschwerden, Pleuritiden, Myalgien, Lungeninfiltrationen und Peri-Myokarditen charakterisiert.

Erstmals beschrieben wurde es von Maas et al., 1972 (76). Sie fanden bei 21 Patienten, davon 20 Frauen im Alter von 24 bis 74 Jahren, die alle das Venenmittel Venopyronum[®] eingenommen hatten, oben genannte Symptome.

4.4.2 Labor:

Als pathologisch veränderte Laborwerte fanden sie eine maximale Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, niedrige Serum-eisenwerte, eine starke Vermehrung von α_2 -Globulinen und eine mäßige Vermehrung der γ -Globuline in der Elektrophorese. 50 % der Patienten hatten eine ausgeprägte Anämie. (Hb unter 11 g %). Die Leukozytenzahlen waren normal, doch war bei der Hälfte der Patienten eine Linksverschiebung zu beobachten. Kreatinin und Harnstoffwerte waren normal, nur bei fünf Patientinnen trat eine leichte passagäre Proteinurie auf. In keinem Fall konnten antinukleäre Antikörper gefunden werden. LE Faktor und LE Zellphänomen waren ebenfalls negativ. Dagegen war in allen Fällen die Suche nach antimitochondrialen, komplementbindenden Antikörpern erfolgreich. Sie gehörten der Immunglobulinklasse G an. Die Bedeutung der antimitochondrialen Antikörper für die Pathogenese ist noch unklar (75).

4.4.3 Therapie:

Therapeutisch wurden, da ein immunpathologisches Geschehen wahrscheinlich war, Corticosteroide eingesetzt (75), wobei es sehr schnell zur Besserung aller klinischen Erscheinungen kam. Aber auch ohne Therapie kam es bei einigen Patienten nach Absetzen des Venenmittels Venopyronum[®] zu anhaltender Vollremission. Bei drei Patientinnen, bei denen der Erfolg unter Corticosteroiden nur unzureichend war, wurde zusätzlich mit Azathioprin behandelt. In 2 Fällen erfolgte eine Besserung.

Müller-Schoop (88) berichten von sieben Schweizer Patienten - sechs Frauen und einem Mann -, die ebenfalls die Symptomatik des Pseudo-LE-Syndroms aufwiesen und das Venenmittel Venocurac[®], ein Äquivalent des deutschen Venopyronum[®], eingenommen hatten. Die Autoren fanden die gleichen, pathologisch veränderten Laboraten. Der antimitochondriale Antikörper war in allen Fällen positiv. Bei sechs Patienten trat nach Absetzen des Venenmittels spontan oder unter Corticosteroiden eine Remission ein, bei einer Patientin sprachen die Steroide schlecht an, so daß die Autoren eine chronische Verlaufsform annahmen. Inzwischen sind über 150 Patienten beschrieben worden.

Die Prognose des Pseudo-LE-Syndroms scheint gut zu sein, doch ist der Beobachtungszeitraum noch zu kurz, um eventuell später auftretende Rezidive oder Spätfolgen auszuschließen. Der Verlauf ist soweit bisher beurteilbar, kurz, doch ist der Übergang in eine chronische Verlaufsform bei Fortbestehen der Noxe möglich.

In der Medizinischen Universitätsklinik Marburg wurden bisher zwei Patientinnen mit Pseudo-LE-Syndrom beobachtet, die beide ebenfalls das Venenmittel Venopyronum[®] eingenommen hatten.

4.4.4 Eigene Kasuistik:

1) Eine 35-jährige Patientin wurde am 2.7.1975 zur Abklärung rezidivierender Fieberschübe (bis 39.5 °C axillär gemessen) stationär aufgenommen. Als Kinderkrankheiten gab sie Masern, Keuchhusten und Scharlach an. 1958 erkrankte sie an einer Nierenbeckenentzündung. Seit 1973 hatte sie rezidivierend Ulcera cruris (bei ausgeprägter Varikosis). Im Dezember 1974 traten erneut viele kleine Ulcera an den Knöcheln auf. Von Mai 1975 bis Mitte Juni 1975 erfolgte die Einnahme von Venopyronum[®]. Am 12.5.75 traten morgens Schwellung und schmerzhafte Bewegungseinschränkung der kleinen Fingergeelenke auf. Nachts kam es zu Fieber und Luftnot. Bis zur Einweisung traten dann rezidivierend Fieberschübe auf. Bei der klinischen Untersuchung fiel eine 14 cm in der MCL gemessenen Leber auf, die Milz stieß unter dem linken Rippenbogen an. Es bestand eine deutliche Unterschenkelvarikosis. Folgende pathologische Labordaten wurden festgestellt: BSG 20/44, Fe im Serum 39 µg %, bei sonst un-

auffälligem Differentialblutbild fiel eine leichte Monozytose von 14 % auf. In der Elektrophorese waren die γ -Globuline auf 24.3 rel % erhöht. Die Immunelektrophorese zeigte eine leichte Vermehrung der Ig G im schnell wandernden Teil (Immunglobuline quantitativ: Ig G 1924, Ig A 87 und Ig M 66 mg %). LE Faktor, LE Zellen, antinukleärer Faktor und Rheuma-Faktor waren negativ. Der antimitochondriale Faktor war dagegen deutlich positiv. (Eine Subklassifizierung des AMF erfolgte durch Professor P.A. Berg, Tübingen). Eine Knochenmarkspunktion ergab keinen pathologischen Befund, eine Leberpunktion zeigte nur eine geringe Leberzellverfettung. Um die Diagnose Pseudo LE-Syndrom zu sichern, wurden der Patientin im Rahmen eines Reexpositionversuches 2 Dragees Venopyronum[®] gegeben. Ca. 10 Stunden nach Einnahme kam es zu Fieber (bis 40.1 °C), Augen- und Kopfschmerzen. Der Patientin wurden 80 mg Decortin H[®] intravenös gegeben, worauf sich die Symptome rasch besserten. Unter langsamer Reduzierung der Dosis von Decortin H[®] trat völlige Besserung ein. Die Patientin ist ohne Therapie zur Zeit (Mai 1976) erscheinungsfrei.

2) Eine 53-jährige Patientin, die ebenfalls zur Abklärung von unklarem Fieber (bis 39 °C) am 25.7.1975 in die Medizinische Universitätsklinik Marburg eingewiesen wurde, nannte als Kinderkrankheiten Masern und Scharlach mit 21 Jahren.

1969 wurde der Uterus wegen einer Dauerblutung extirpiert. Seit 1969 ist ein hoher Blutdruck bekannt. Seit vielen Jahren bestanden Schmerzen in den Unterschenkeln (bei bestehender Varikosis). 1974 traten erstmals schubweise Gelenkschmerzen, betont Finger-, Hand- und Ellbogengelenke, auf. Sie wurden durch den Hausarzt mit Amuno[®] behandelt. Fieber hatte sie in dieser Zeit nicht. Die Patientin gab an, das Venenmittel Venopyronum[®] schon viele Jahre eingenommen zu haben. Klinisch fielen beidseits geschwollene Tonsillen auf. Ein Systolikum war über allen Ostien auskultierbar. Der Puls betrug 105 Schläge pro min. Über beiden Lungenfeldern waren feinblasige Rasselgeräusche hörbar.

Pathologische Labordaten: BSG 81/108, in der Serum-Elektrophorese

eine Vermehrung der γ_2 -Globuline auf 13.3 rel %. Die Immunglobuline (quantitativ) mit: Ig A 205, Ig M 156, Ig G 1285 mg % waren normal. ANF, LE Faktor und RF waren negativ. Antimitochondriale Antikörper waren in der Immunfluoreszenz positiv (Eine Subklassifizierung des AMF erfolgte durch Professor P.A. Berg, Tübingen). Röntgenologisch war am Thorax kein pathologischer Befund zu erheben. Im EKG fanden sich intraatriale und intra-ventrikuläre Erregungsrückbildungsstörungen. Eine spezifische Therapie wurde nicht durchgeführt. Unter Weglassen von Venopyronum[®] trat eine Vollremission ein. Zur Zeit (März 1976) besteht völliges Wohlbefinden. Die pathologischen Laborwerte haben sich normalisiert.

4.4.5 Zusammenfassung:

Bei beiden Patientinnen wurde ein Pseudo LE-Syndrom nach Venopyronum[®]-Einnahme diagnostiziert. Klinischer Befund, Laborwerte und Anamnese entsprachen den Literaturangaben (75,76,88). Eine spezifische Therapie war nur bei der ersten Patientin nach einem Reexpositionsversuch erforderlich. 9 bzw. 10 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus waren beide Patientinnen erscheinungsfrei. Ein Übergang in eine chronische Form scheint nicht gegeben zu sein, jedoch befinden sich die Patientinnen noch weiter in Überwachung.

4.5. Dermatomyositis

4.5.1 Definition:

Die Dermatomyositis ist eine akut oder chronisch beginnende Erkrankung, charakterisiert durch anfangs untypische Prodromalerscheinungen, gefolgt von Ödemen, Dermatitis und Entzündung von quergestreifter Muskulatur. Häufig ist die Dermatomyositis mit bösartigen Tumoren vergesellschaftet.

4.5.2 Ätiologie:

Die Ursache der Dermatomyositis ist nicht bekannt. Diskutiert werden infektiöse Substanzen, physikalische Ursachen, z.B. Sonnenlicht, Kontakte mit Metallen, Arzneimittel (94). In anderen Fällen konnten solche Ursachen nicht gefunden werden (Walton und Adams, zitiert nach (94)). Interessant ist das häufige Zusammentreffen (26 %) von Neoplasma und Dermatomyositis. Folgende Möglichkeiten könnten die Ursachen sein:

- a) Nebenprodukte des Tumors üben einen direkten Effekt auf den Stoffwechsel der Muskelfasern aus. Sie induzieren somit Fasernekrosen, usw.
- b) Ein oder mehrere Basisdefekte der individual Resistenz führen zu dem gleichzeitigen Auftreten von Myositis und Tumor, oder beide sind das Produkt eines einzigen pathogenetischen Mechanismus. (Vergl. die Assoziation mit bestimmten HL-A-Typen).
- c) Die Entwicklung der Myositis könnte Ursache oder Prädisposition für die Entstehung eines Neoplasmas, besonders bei Patienten nach dem 40. Lebensjahr, sein.
- d) Das Vorhandensein eines Neoplasmas im Körper induziert die Myositis über immunologische bzw. allergische Mechanismen. Im letzten Fall wäre die Dermatomyositis das Resultat einer Autoimmunreaktion, vielleicht gegen ein gemeinsames oder ähnliches Antigen im Muskel und im Tumor. Diese Theorie einer Autoimmunreaktion scheint die aussichtsreichste zu sein. Sie wird heute am meisten favorisiert, sie ist aber noch nicht bewiesen. Die Tatsache, daß Polymyositis häufig zusammen mit anderen "Kollagenerkrankungen" auftritt, die ebenfalls als Autoimmunerkrankungen angesehen werden,

sprache auch für die Annahme eines Autoimmungeschehens.

Grace und Dao, zitiert nach (94), demonstrierten einen Hautsensibilisierenden Antikörper aus einem Tumorextrakt bei einem Patienten mit Carcinom der Brust. Eine ähnliche Beobachtung machten Curtis et al., zitiert nach (94), die einen ähnlichen Hautsensibilisierenden Antikörper gegen einen Tumorextrakt eines Patienten mit Dermatomyositis und metastasierendem Carcinom der Lunge demonstrierten.

Caspary et al., zitiert nach (94), zeigten, daß Antimyosin-Antikörper und Antikörper gegen Zellkerne sowohl bei Patienten mit Polymyositis als auch bei anderen Erkrankungen (z. B. Muskeldystrophie, muskulöser oder neurogener Ursache) vorkommen können. Ihr Auftreten ist also nicht beweisend für eine Polymyositis. Aufmerksamkeit hat die Entdeckung von Chon und Norton, zitiert nach (94), geweckt, daß intranucleäre und intracytoplasmatische Aggregate von filamentösen, tubulösen Strukturen oder eigenartige Körper im Endothel von Capillaren im Muskel bei der Polymyositis vorhanden sind. Die Möglichkeit, daß Viren oder ähnliche Substanzen eine Rolle für die Induktion der Erkrankung oder der Autoimmunreaktionen spielen, erscheint somit auch möglich.

4.5.3 Häufigkeit, Alter und Geschlechtsverteilung:

Die Incidence beträgt 1:280.000 (nach Rose und Walton, zitiert nach 94). Die Erkrankung tritt in allen Lebensaltern auf. Erkrankungsgipfel bestehen zwischen dem 5. und 15. und dem 30. und 50. Lebensjahr (Bryn und van Beusekorn 1960, zitiert nach 112). Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug bei 414 Fällen von Dermatomyositis 33:67 (94). Bei Kindern besteht kein Unterschied im Befall des Geschlechts.

4.5.4 Häufigkeit des Zusammentreffens von Dermatomyositis und Malignomen:

23.5 % der Patienten einer Sammelstatistik von 217 Dermatomyositiskranken waren gleichzeitig an einem Karzinom erkrankt (Bureau und Barrière 1965, zitiert nach 112). Es handelte sich in der Mehrzahl um Karzinome des Magens, der Lunge und des Urogenitaltraktes. Be-

vorzuzug waren hierbei Kranke nach dem 40. Lebensjahr (94).

Einteilung der Dermatomyositis (nach Pearson C.M. (94))

Typ	Name	Prozentualer Anteil
I	typische Polymyositis	35 %
II	typische Dermatomyositis	25 %
III	typische Dermatomyositis, vergesellschaftet mit Malignom	23.5 %
IV	Dermatomyositis bei Kindern	
V	akute Myolyse	

Der Unterschied in der Klinik der Dermatomyositis und der Polymyositis liegt im Nichtbefallensein der Haut bei Typ I.

- 4.5.5 Als Allgemeinsymptome treten am Beginn der Erkrankung "grippe-ähnliche" Symptome auf, zusammen mit Muskel- oder Gelenkschmerzen. Fieber, Kopfschmerzen und Erbrechen sind weitere wichtige Merkmale. Bei mehr langsam einsetzender Erkrankung können Ödeme, gehäuft im Gesicht, auftreten. Hinzu kommen Adynamien, durch den Befall der proximalen Muskelgruppen: Periphere Durchblutungsstörungen, wobei Raynaud-artige Phänomene vorkommen können, und Tachycardie bei Befall des Herzmuskels werden beobachtet. Die Muskulatur ist symmetrisch befallen, druck- und bewegungsschmerzhaft und geschwollen. Ist die Entzündung abgeklungen, kommt es zur Atrophie und eventuell zu Kontrakturen. Der Befall der Kehlkopfmuskulatur führt zur Heiserkeit bzw. Aphonie, der Befall der Pharynxmuskulatur zu Schluckstörungen. Histologisch finden sich diffuse, entzündliche Infiltrate, die hauptsächlich aus Lymphozyten bestehen, außerdem aus einigen Plasmazellen und Monozyten. Es finden sich außerdem zugrundegegangene Muskelfasern. Die Infiltrate treten auch perivaskulär auf. Die Hautveränderungen sind sehr polymorph. Es treten größere Erytheme auf. Sie sind unscharf begrenzt und von blau-violetter Farbe. Die Lokalisation ist häufig periorbital, an den Fingern und den Streckseiten der Extremitäten. Außerdem können Hyperkeratosen, Papeln, Atrophien und selten punktförmige Blutungen vorkommen. In 20 % der Fälle finden sich Schleimhautveränderungen: Erosionen, Nekrosen, Atrophien und umschriebene Ödeme.

Die inneren Organe sind seltener als bei anderen "Kollagen-erkrankungen" befallen. Das Herz kann in Form einer Myokarditis, nachweisbar an EKG-Veränderungen, betroffen sein (30 %). Die Lunge ist nur selten befallen (12 %), die häufiger auftretende Dyspnoe hat ihre Ursache im Befall der Thoraxmuskulatur. Ebenfalls selten ist die Nierenbeteiligung. Die Leber ist in 50 % der Fälle beteiligt (Hennemann und Hoffmann, zitiert nach 112). Eine leichte Milzvergrößerung kann auftreten. Der Befall von Nerven zeigt sich in Form der Polyneuropathie, im Gehirn kann es zu Herdbildungen mit typischen EEG-Veränderungen kommen. Am Auge sind Netzhauthämorrhagien typisch. In 30 % der Fälle tritt das Raynaud-Phänomen auf.

4.5.6 Labor:

Es kommen vor: BSG-Beschleunigung, im roten Blutbild eine sekundäre Anämie, während die Gesamtleukozytenzahlen normal sind, aber häufig eine Eosinophilie und Monocytose bei unauffälligem Sternalmarksbefund auftritt, ein Ansteigen der α - und γ -Globuline in der Elektrophorese, LE-Zellen und LE-Faktor sind nur selten nachweisbar, die Immunglobuline sind erhöht.

Die Enzyme: Aldolase, SGOT, SGPT, CPK und LDH sind regelmäßig, je nach Aktivität der Erkrankung erhöht. Die Kreatinausscheidung im Urin ist erhöht. EMG: Im EMG sind typisch Schmälerung, sowie Verminderung der mittleren Dauer und Amplitude der Potentiale.

4.5.7 Verlauf und Prognose:

Akute Verläufe können wenige Tage, chronische bis zu 30 Jahre betragen. Die Prognose ist ungünstig. 66 % der Patienten sterben nach 7-18 Monaten (Frenger und Schütz, zitiert nach 112) vor der Einführung der modernen Therapie. Defektheilungen werden in 20 bis 30 % der Fälle beschrieben. Entscheidend für die Prognose in vielen Fällen ist, ob zusätzlich ein Malignom auftritt. Todesursachen sind auftretende Infekte, Herzmuskelbeteiligung oder ein gleichzeitig vorhandenes Malignom.

4.5.8 Differentialdiagnose:

Im wesentlichen müssen Trichinose, progressive Muskeldystrophie,

Tabelle 2/I

Autoren	Jahr der Veröffentlichung	Literatur-Nr.	Patienten n =	Behandlung mit Methotrexat	Erfolg
Klemm und Blümchen	1968	68	2 II	Imurek [®] I = 200 mg/die K = 100 mg Prednison D = 150 mg/die + K = 10 mg Prednison; E = 100 mg/die	In beiden Fällen Vollremission Üzt = 12 Monate Klinik, Enzyme und Kreatininausscheidung gebessert.
Baer	1969	9	1 II	6-Mercaptopurin I = 50 mg/d, ansteigend auf 100 mg/d, dann Prednison I = 60 mg/d, abfallend auf 45 mg/d	Besserung der Enzyme, Haut- und Muskelkraft, nur unter Prednison. Üzt = keine Angabe
Clud u. Lechner	1972	25	1 II	Azathioprin I = 200 mg/d p. os nach 5 Tagen D = 100 mg/d (23 Tage) E = 50-150 mg/d	deutliche Besserung nach 3.300 mg Gesamtdosis. Auslaßversuch brachte Rezidiv; Üzt = 4 1/2 Jahre, keine Nebenwirkungen
Nebe	1972	89	9 II	6-Mercaptopurin I = 150 mg/d kombiniert mit 100 mg Prednison. E = 50 (3 Fälle) 75 (3 Fälle) 100 (1 Fall), kombiniert mit 8-20 mg Prednison	RR = 8 von 9 Remission, 1 Patient starb an Bronchopneumonie. Hohe Zahl von Nebenwirkungen. Üzt = 1/2 bis 4 Jahre.

Tabelle 2/II

Autoren	Jahr der Veröffentlichung	Literatur-Nr.	Patienten n =	Behandlung mit Methotrexat	Erfolg
Stögmänn	1972	127	4 IV	3 Fälle Azathioprin I = 3mg/kg/d, E = 1 mg/kg/d; D = 3 Wochen-19 Monate, E mit Prednison 0.2-1 mg 1 Fall Chlorambucil I = 0.2 mg/kg/d, nach 2 Wochen abgesetzt, da wieder Verschlechterung; alleinige Steroidbehandlung brachte Erfolg.	Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden = 100 % RR, Chlorambucil ohne Erfolg 4 Monate - 5 Jahre OZt = 2 Jahre
Benson et al.	1973	12	4 I	Imurek I = 100-200 mg/die E = 100 mg/die + 10 mg Prednison, K = Prednison 160-40 mg D = 24-33 Monate	RR = 100 % OZt = 27-46 Monate

Tabelle 2/III

Autoren	Jahr der Öffentlichung	Literatur- Nr.	Patienten n =	Behandlung	Erfolg
Malaviya et al.	1968	81	4 II	I = 50-100 mg wöchentlich i.v. G = 0.5 - 2 g K in 3 Fällen Dexamethason I = 1.5 mg/die, E = 0.375 mg/die einer Remission bzw. Prednison I = 100 mg, E = 10 mg	RR = 100 % 8 - 22 Monate nach Absetzen der Therapie waren alle Patienten in einer Remission
Currie u. Walton	1971	28	3 I	I = 50-100 mg wöchentlich i.v. G = 0.5 - 1 g K mit Prednison 5 und 30 mg	In einem Fall Verschlechterung (Übergang auf Monotherapie mit Corticosteroiden) 2 Fälle leichte Besserung Üzt = keine Angabe
Sokoloff et al.	1971	123	7 4 = I 3 = II	I = 10-15 mg alle 5 - 7 Tage 0.8 mg/kg/Woche intravenös K mit Prednison in mittlerer von 25 mg (I = 80-20 mg, E = 10-40 mg)	RR = 5 von 7 verbessert, 2 Fälle nicht verbessert (beide der Gruppe I angehörend) Üzt = keine Angabe
Arnett et al.	1973	8	5 4 = I 1 m.Skle- rodermie	I = 25 mg, 2. Woche 50 mg/wö- chentlich; G = 275-575 mg i.v. bzw. 1060 mg oral K = Prednison 15-50 mg Erhaltungsdosis	RR = 4 von 5, 1 Fall keine Besse- rung; 2 Patienten erkrankten an Methotrexat-Pneumonitis und starben nach 10 Wochen Üzt = keine Angabe

Tabelle 2/IV

Autoren	Jahr der Veröffentlichung	Literatur-Nr.	Patienten n =	Behandlung	Erfolg
Schrögh und Miescher	1974	113	1 = II 5 = IV (Kinder)	Methotrexat alternierend mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin 50 mg/d K = Prednison 5-10 mg in 3 Fällen, Behandlungsdauer: 1 - 10 Jahre	RR = 3 von 6 Vollremission, 2 Fälle klinische Besserung, 1 Fall keine Besserung

Remission: gemessen an den Serumenzymen und Muskelkraft

RR = Remissionsrate

D = Behandlungsdauer

NW = Nebenwirkungen

Ozt = Überlebenszeit unter Beobachtung

G = Gesamtdosis

I = Initialdosis

E = Erhaltungsdosis

K = Kombiniert

Myastenia gravis, Steroid-bedingte Myopathie und Myopathien bei anderen "Kollagenerkrankungen" (Lupus erythematoses, usw.) abgegrenzt werden.

4.5.9 Therapie der Dermatomyositis:

Übereinstimmend geben alle Autoren an, daß das erste Therapeuticum in der Behandlung der Dermatomyositis die Corticosteroide sind (8, 12, 28, 68, 81, 89, 96, 113, 123, 127). Besonders wirkungsvoll haben sich die Corticosteroide bei akuten Formen der Dermato- bzw. Polymyosites gezeigt.

Arnett et al. (8) hatten bei elf Patienten, denen sie Prednison in einer Initialdosierung von 30 - 100 mg/d gaben, gute Erfolge. Die Überlebenszeit unter Beobachtung betrug zwischen 4 und 31 Monaten. Bei fünf weiteren Patienten, die nicht auf Corticosteroide ansprachen, gaben sie Methotrexat (s. unten).

Rose und Walton (105) berichten von 89 Fällen, die sie im Zeitraum von 1954 bis 1965 beobachtet hatten und die mit Corticosteroiden behandelt wurden, wobei 75 Patienten ausreichende Dosen erhielten. Die große Mehrzahl der Patienten sprach gut auf die Medikamente an, sowohl die subjektiven Beschwerden als auch die Laborwerte verbesserten sich. Nebenwirkungen waren im allgemeinen relativ gering. Die Überlebenszeit unter Beobachtung lag zwischen 1 und 15 Jahren, im Durchschnitt bei 6.1 Jahren. Die Mortalität betrug 30 %, nach Abzug der Patienten, die in Gruppe III (Dermatomyositis mit Malignom) eingeordnet werden müssen, nur 16 %.

Pearson berichtet von 60 Patienten, die eine Initialdosis von 50 bis 60 mg/d Prednison und eine Erhaltungsdosis zwischen 7.5 und 20 mg/d Prednison erhielten. Nur in einem Fall kam es zu erheblichen Nebenwirkungen der Corticosteroide, es trat eine schwere Sepsis auf. Die akute Dermato- bzw. Polymyositis sprach dabei am besten auf die Therapie an. Bei chronischen Formen benötigte die Heilung mehrere Wochen bis Jahre. Bei gleichzeitigem Bestehen eines Malignoms hatten die Corticosteroide nur einen vorübergehenden Einfluß, die Krankheit nahm später weiter zu, über Schluck- und Atemstörungen kam es zur Anorexie bzw. Pneumonie, die dann zum Tode führten.

Immunsuppressiva:

Malaviya et al. (81) setzten 1968 bei vier Patienten mit Dermatomyositis (Gruppe II) Methotrexat ein, in einer Initialdosierung von 50-100 mg i.v. wöchentlich. Die Gesamtdosis betrug 0.5 bis 2.0 g, kombiniert mit Glucocorticoiden. 8 - 22 Monate nach Absetzen der Therapie lebten alle Patienten, die Remissionsrate betrug 100 %.

Currie et Walton (28) gaben bei drei Patienten der Gruppe I (Polymyositis) ebenfalls Methotrexat (Dosierung s. Tabelle), kombiniert mit Prednisolon. Nur bei 2 Fällen trat eine leichte Besserung auf, in einem Fall verschlechterte sich der Zustand des Patienten sogar.

Sokoloff et al. (123) behandelten sieben Patienten, vier der Gruppe I, drei der Gruppe II, mit Methotrexat, kombiniert mit Glucocorticosteroiden, zwei Patienten sprachen nicht auf diese Therapie an, bei den restlichen fünf Patienten kam es zu Remissionen. Über die Dauer der Remission geben die Autoren keine Auskunft.

Arnett et al. (8) behandelten fünf Patienten mit Polymyositis mit der Kombination Methotrexat/Prednisolon, dabei sahen die Autoren in 4 von 5 Fällen eine deutliche Besserung der Erkrankung, ein Patient verstarb an einer Komplikation von Methotrexat (Methotrexat-Pneumonitis).

Schrägo und Miescher (113) gaben sieben Patienten mit Dermatomyositis in alternierender Reihe Azathioprin oder 6-Mercaptopurin. Die Behandlungsdauer betrug 1 bis 10 Jahre. Drei Patienten kamen in eine klinische Vollremission, bei zwei Patienten trat eine Besserung der Erkrankung auf, ein Patient sprach nicht auf diese Therapie an. Einen Unterschied der Wirksamkeit der Medikamente sahen die Autoren nicht.

Klemm und Blümchen (68) berichten von zwei Patienten mit Dermatomyositis, die sie mit Azathioprin behandelten. Dabei kam es in beiden Fällen zur Vollremission.

Baer (9) berichtet von einem Fall von Dermatomyositis, den er 2 Wochen lang mit 6-Mercaptopurin und anschließend mit Prednison behandelte. Eine Besserung der Erkrankung sah der Autor nur unter der Glucocorticosteroidmonotherapie.

Chlud und Lechner (25) behandelten eine Patientin mit Dermatomyositis mit Azathioprin und erzielten unter Dauertherapie eine deutliche Besserung der Erkrankung.

Nebe (89) behandelte neun Patienten mit Dermatomyositis mit 6-Mercaptopurin, kombiniert mit Prednison. Acht Patienten kamen in eine Remission, ein Patient verstarb an einer Bronchopneumonie. Der Autor berichtet über eine große Zahl von Nebenwirkungen.

Stögmann (127) berichtet von vier Kindern, die an Dermatomyositis erkrankt waren, die steroidresistent waren und die kombiniert mit Azathioprin bzw. Chlorambucil (1 Fall) und Glucocorticosteroiden behandelt wurden. Die Behandlung mit Chlorambucil brachte keinerlei Erfolg, dagegen konnten die Kinder, die mit Azathioprin behandelt wurden, in eine auch nach Absetzen der Medikamente anhaltende Vollremission gebracht werden.

Benson et al. (12) behandelten vier Patienten mit Polymyositis mit der Kombination Azathioprin/Prednison. Dabei erzielten sie in allen Fällen eine Vollremission, die 27-46 Monate anhielt, wobei der Behandlungszeitraum zwischen 24-33 Monaten schwankte.

4.5.10 Eigene Ergebnisse der Klinik Dermatomyositis:

In der Universitätsklinik Marburg wurden von 1965 bis 1976 drei Patienten mit Dermatomyositis und ein Patient mit Polymyositis behandelt. Bei zwei Patientinnen fand sich eine maligne Grunderkrankung. Als erste Symptome der Erkrankung traten Muskelschwäche (3/4) und Hautveränderungen (2/4) auf. Die Familienanamnese und Eigenanamnese waren in allen Fällen unauffällig. Auffälligste klinische Befunde waren rötlich-lila farbene Hautveränderungen (3/4), Muskelschwund sowie Verringerung der Muskelkraft (3/4) und Reduzierung des Allgemeinzustandes (4/4). Pathologische Labordaten waren erhöhte BSG (4/4), α_2 -Globulin-Vermehrung (2/4), Erhöhung der Enzyme CPK, LDH in allen 4 Fällen und der GOT, GPT bei 3/4 Patienten. Die Kreatinausscheidung war in 3/4 Fällen erhöht. Als auffälligste immunologische Befunde fanden sich eine polyclonale Erhöhung von Ig M in der Immunelektrophorese (2/4) und eine Verminderung von Ig G (2/4). Im EMG traten in allen Fällen typische Veränderungen wie bei Myositis auf, ebenfalls ergaben

die Muskelbiopsien typische Befunde wie bei Myositis. Die Oesophagusdruckmessung, die in 3/4 Fällen durchgeführt wurde, ergab in 2 Fällen normale Werte, nur in einem Fall zeigte sich eine Motilitätsstörung im Bereich der Sphinktermuskulatur des Oesophagus.

4.5.11 Eigene Ergebnisse der Therapie der Dermatomyositis:

Alle vier Patienten erhielten als Therapie Glucocorticosteroide (Prednison, Initialdosis = 50-100 mg/d, Erhaltungsdosis = 15-30 mg/d). Eine Patientin erhielt zusätzlich Azathioprin (100 mg/d). Bei den zwei Patientinnen, bei denen sich im Laufe der Therapie eine maligne Erkrankung herausstellte (Retikuloze (1), Ovarialcarcinom (1)), hatte die Therapie nur vorübergehende Erfolge. (Verbesserung der Muskelkraft, Normalisierung der Enzymwerte im Serum). Die Patientinnen verstarben 10 bis 12 Monate nach dem Auftreten der ersten Symptome an der Grunderkrankung. Eine Patientin befindet sich 3 1/2 Jahre nach Diagnosestellung der Dermatomyositis in einer Teilremission (Muskelschwäche und Muskelzuckungen bestehen weiterhin). Sie steht unter einer Dauertherapie mit Prednison (10-15 mg/d). Der vierte Patient mit reiner Polymyositis klagt zur Zeit über "rheumatische Beschwerden", nachdem er von sich aus seit 1 Jahr keine Medikamente, außer einem Antirheumatikum, mehr einnimmt. Bei ihm war es unter Prednison-Dauertherapie (2 Jahre, Erhaltungsdosis 15 mg/d) zu einer guten Therapieantwort gekommen. Als Nebenwirkung von Prednison traten eine Erhöhung des Blutzuckers (2/4) und Zunahme der Osteoporose auf (1/4). Die Patientin, bei der später eine maligne Retikuloze festgestellt wurde, erhielt zusätzlich zur Glucocorticosteroidtherapie Azathioprin (100 mg/d).

4.6. Progressiv systemische Sklerodermie (PSS)

4.6.1 Definition:

Die Sklerodermie (PSS) ist eine chronische Systemerkrankung des kollagenen Bindegewebes mit Tendenz zu Verhärtungen und mit Befall von Haut und inneren Organen.

4.6.2 Häufigkeit und Geschlechtsverhältnis:

Die Inzidenz ist 12:1.000.000 (104). Das Geschlechtsverhältnis Frauen zu Männern beträgt 3:1 (104).

4.6.3 Ätiologie:

Die Ätiologie ist unbekannt. Ein immunpathologisches Geschehen wird angenommen, da die Sklerodermie oft mit anderen Kollagenenerkrankungen auftritt. Die Immunglobuline (meist Ig G) sind in 50 % der Fälle erhöht. Auch das Auftreten eines Rheumafaktors (in 30-40 % der Fälle (104) und eines ANF (70 %) sowie von Antikörpern gegen Kollagen (keine genaue Häufigkeit in der Literatur angegeben) sprechen für eine Autoimmunerkrankung. Genetische Ursachen wurden zunächst zwar nicht wahrscheinlich gemacht (Fehlen eines gehäuften familiären Auftretens), sind aber nicht ausgeschlossen. (Häufung bestimmter HL-A-Typen). Zytogenetische Beobachtungen von Lymphozyten aus dem peripheren Blut Sklerodermiekranker haben gezeigt, daß Chromosomenaberrationen (Deletionen bzw. Translokationen) auffallend vermehrt sind (Pan et al., zitiert nach 104). Als Ursache der Sklerodermie könnten aber auch Viren oder andere biologische Substanzen in Frage kommen (104). Im Tierreich hat man bis heute keine der Sklerodermie entsprechende Krankheit gefunden oder im Experiment erzeugen können.

4.6.4 Klinik:

Initial Symptome: In den meisten Fällen ist entweder am Beginn der Erkrankung das Raynaud-Phänomen positiv, oder es besteht ein umschriebenes Ödem der distalen Extremitäten mit Verdickung der Haut, der Hände und der Finger.

Raynaud-Phänomen: Unter dem Raynaud-Phänomen versteht man paroxysmale Spasmen der Digitalarterien mit Durchblutungsstörungen der Finger, die durch Kältereiz ausgelöst sind. Die Finger färben sich im Anfall blaß-cyanotisch oder weiß. 1/3 der Patienten haben Gelenkschmerzen, ähnlich der Gelenkschmerzen bei der progressiv chronischen Polyarthrit (Rodnau und Medsger, zitiert nach 104). In anderen Fällen ist die Muskelschwäche wie bei der Polymyositis erstes Symptom. Selten sind Symptome innerer Organe erstes Anzeichen einer Sklerodermie (z.B. Schluckstörungen). Die Veränderungen bei der Sklerodermie im einzelnen sind folgende:

Haut: Es bestehen 3 Stadien der Veränderungen:

- 1) Ödem
- 2) Induration
- 3) Atrophie

Das Ödem kann schmerzhaft sein, es befällt die Hände, die Unterarme, aber auch die Füße und Beine können betroffen sein. Das Ödem besteht einige Wochen bis Monate. Die Haut verliert nun ihre Biegsamkeit. An den Händen bildet sich die Sklerodaktylie aus. Später induriert die Haut des Handrückens und des Gesichts. Der Befall des Gesichts führt zum "Maskengesicht" und zur Mikrostomie und bedingt somit das charakteristische Aussehen des Patienten.

Histologie der Haut: Im ödematösen Anfangsstadium kommt es zur Dickenzunahme des Corium mit Verbreiterung, Verquellung und Homogenisierung der Bindegewebebündel. Mit fortschreitender Fibrosierung werden die Kollagenbündel kompakter und parallel zur Oberfläche gestreckt. Eine ausgeprägte Kernarmut und normale elastische Fasern sind typisch. Im Stadium der Atrophie werden auch die Subcutis und die Hautanhangsgebilde von der Sklerosierung betroffen. Es kommt zum "Höherrücken der Schweißdrüsen", sie sind von kollagenen Bündeln ummauert. Bei lang andauernder Erkrankung kommt es zum Verschwinden der Haarfollikel und Talgdrüsen.

Muskel: In 30 % der Fälle (112) tritt eine Myositis auf, bevorzugt an den proximalen Muskeln der Extremitäten.

Gelenke: Als Folge der Hautveränderungen kommt es zu Bewegungseinschränkung bis hin zur Gelenkkontraktur. Entzündliche Gelenkveränderungen treten dagegen nur sehr selten auf. An den distalen Enden der Endphalangen treten im Spätstadium mottenfraßähnliche Osteolysen auf.

Schleimhäute: Auch an den Schleimhäuten kommt es zur Atrophie und Sklerosierung. Schon frühzeitig kommt es zur narbig-atrophischen Veränderung des Zungenbändchens.

Magen/Darmkanal: 90 % der Patienten entwickeln eine Störung der Oesophagusfunktion (104). Erstes Zeichen eines Befalls des Oesophagus ist ein retrosternales Brennen. Später kommt es zu zunehmenden Schluckstörungen. Erst treten diese nur bei festen, später auch bei flüssigen Speisen auf. Folge davon kann eine erhebliche Gewichtsabnahme des Patienten sein. Der Magen ist nur selten befallen. Der Befall des Dickdarms führt nach Fraser (1966), zitiert nach (112) zur typischen Colonaussackung. Vor der sklerotischen Umwandlung des Intestinaltraktes kommt es zum Verlust der Peristaltik und zur Erweiterung. Klinische Folgen sind Diarrhoe, Malabsorptions-Syndrom und schließlich eine ausgeprägte Kachexie.

Histologisch zeigt sich eine Verdünnung der Mucosa, in der Lamina propria und submucosa findet sich eine zunehmende Menge von Kollagen. Die Muskularis ist atrophisch. Außerdem finden sich Gefäßveränderungen.

Lunge: Bei 74 bis 90 % der Fälle, die seziiert wurden, fanden sich fibrotische Veränderungen in der Lunge (104). Das klinische Hauptsymptom der Fibrose ist die Dyspnoe. Häufig kommt es zu Infektionen der Lunge, wobei auch die Pleura beteiligt sein kann. Es gibt aber auch Patienten mit erheblicher Lungenfibrose, die keine klinischen Zeichen aufweisen. Nachweisbar ist jedoch immer eine Abnahme der Lungenfunktion. Röntgenologisch sieht man symmetrische, streifige oder retikuläre, noduläre Verdichtungen. Die Folge der Lungenveränderung ist das Cor pulmonale.

Bei 15 % der Patienten wurde die Entwicklung eines Bronchialcarcinoms (104) beobachtet. Sonst gibt es bei der Sklerodermie keine Häufungen von bösartigen Tumoren.

Herz: Am Herzen kann es zur fibrösen Myokarditis kommen. Im EKG werden dann Zeichen des Innen- oder Außenschichtschadens oder der Myokarditis sichtbar. Auch eine fibröse Pericarditis kann auftreten.

Leber: Hier kommt es nur zu leichten fibrösen Umbauvorgängen, die nur selten eine Funktionseinschränkung zur Folge haben.

Niere: Auf dem Boden arterieller Spasmen und Intimaverquellungen kommt es zur Ischämie von Glomerulumschlingen. Auftreten von Albuminurie, Erythrozyturie und einer Hypertonie sind die Folge.

Auge: Durch mangelhaften Lidschluß können Corneaulzerationen auftreten. Gefäßveränderungen am Augenhintergrund sind bei Befall der Nieren zu beobachten. Unabhängig davon treten auch fleckförmige Netzhautveränderungen auf (Falck und Zobel, zitiert nach 112).

4.6.5 Labor:

Die BSG ist leicht bis mittelgradig erhöht. In 20 % der Fälle liegt eine normochrome Anämie vor (104). Die Leukozyten sind meistens normal. Der Urinbefund ist unauffällig, es sei denn, es ist zum Befall der Nieren gekommen, wobei es dann als Ausdruck der glomerulären Schädigung zur Albuminurie, Erythrozyturie und Zylindurie kommt. Die Transaminasen und die CPK können erhöht sein, wenn es zum Befall des Herzmuskels oder der Skelettmuskulatur gekommen ist. In der Elektrophorese kommt es zur uncharakteristischen Dysproteinurie und zur Vermehrung der Globuline. In 70 % der Fälle ist der Nachweis von antinukleären Antikörpern positiv (104). Selten kann die Wassermann-Reaktion unspezifisch positiv sein. Auch das LE-Zellphänomen kann auftreten (selten).

4.6.6 Verlauf:

Die Erkrankung ist chronisch progredient und verläuft über mehrere Jahre. Die Raynaudsymptomatik kann der Erkrankung um viele Jahre vorausgehen. Todesursachen bei der Sklerodermie sind Rechtsherzversagen bei Lungenfibrose, fibröse Myocarditis oder Befall der Nieren.

4.6.7 Prognose:

Die Prognose ist schlecht. Die durchschnittliche Lebensdauer wird mit 6 - 8 Jahren angegeben. (112)

4.6.8 Differentialdiagnose:

Andere "Kollagenosen" müssen abgegrenzt werden. Die herdförmige, nur auf die Haut beschränkte Form der Sklerodermie wird als eigenes Krankheitsbild beschrieben: Morphaea. Bei ihr kommt es nie zum Befall innerer Organe und ihre Prognose ist wesentlich günstiger.

4.6.9 Therapie der Sklerodermie:

Bei der Therapie der Sklerodermie kommen nach der Literaturdurchsicht eine große Zahl von Medikamenten zum Einsatz. Aufgrund der elektronenmikroskopischen Beobachtung zeigte sich, daß es bei der Sklerodermie zu einer Steigerung der Fibrillenneubildung (Kollagenneubildung) und einer Verlangsamung des Kollagenabbaus kommt, deren Ursache in einem Mangel an proteolytischen Gewebsenzymen gesehen wird, Literaturübersicht bei (111). Es wurde eine Anzahl von Medikamenten gegeben, die entweder die Kollagenneubildung bremsen oder den Kollagenabbau beschleunigen sollten.

Zur ersten Gruppe gehören die Corticosteroide, die katabol wirken. Doch zeigte sich, daß sie die Bildung inter- und intramolekularer Vernetzungen des Kollagens beschleunigen (Korting und Holzmann 1967, zitiert nach 111). Bei akuter Symptomatik (Fieber, Schmerzen usw.) wird ihr Einsatz dennoch befürwortet.

D-Penicillamin führt im Tierversuch zu einer erhöhten Umwandlung von unlöslichem in lösliches Kollagen durch Spaltung bzw. Hemmung der Bildung intermolekularer Bindungen, d.h. es hemmt die Quervernetzung des Kollagen (Nimni und Bavetta 1965, zitiert nach 136). Tio und de Haan (136) berichten von zwei Patienten mit PSS, bei denen sie D-Penicillamin einsetzten. Beide Patienten sprachen gut darauf an. Von wesentlichen Nebenwirkungen berichten sie nichts.

Die Anfangsdosis betrug 250 mg, ansteigend bis auf 1.500 mg am 10. Tag.

Dar  zy und Gyongyv  r (30) behandelten sechs Patienten mit PSS mit Metalcaptase[®], mit einer Dosierung von 0.6 g bis 1.8 g. Bei vier Patienten trat eine deutliche Besserung der klinischen Symptome ein. Mit elektronen-mikroskopischen Untersuchungen wurde der Therapieerfolg objektiv gesichert. Der Behandlungszeitraum betrug 2 Wochen bis 1 Jahr. Jedoch traten in 5 Fällen zum Teil erhebliche Nebenwirkungen auf: Hautausschläge, hohes Fieber, Albuminurie, Hypogeusie, die jedoch reversibel waren.

Bluestone et al. (14) berichten von elf Patienten mit PSS, die sie mit einschleichender Dosis D-Penicillamin in einem Zeitraum von 5 bis 15 Monaten behandelten. Bei sechs Patienten wurde zwar eine objektivierbare Verbesserung der Hautelastizität erreicht, der Verlauf der Erkrankung wurde jedoch kaum beeinflußt. Bei acht Patienten (von 11) traten ebenfalls erhebliche Nebenwirkungen auf, bei vier Patienten mußte die Therapie deswegen sogar abgesetzt werden.

Rau et al. (97) berichten über die Nebenwirkungen von D-Penicillamin anhand eines Patienten mit PSS, der mit einer Dosierung von 1.8 g/die D-Penicillamin behandelt wurde. 3 Wochen nach Beginn der Therapie traten Fieber, Exanthem und ein Ikterus auf. Nach Absetzen der Therapie besserten sich die Symptome und die Laborwerte normalisierten sich. Eine Aussage über einen Therapieerfolg gaben sie Autoren nicht.

Progesteron: Die Wirkung von Progesteron beruht auf einer Erhöhung der neutralsalzl  slichen Kollagenfraktion und einer gleichzeitigen Hemmung der Kollagenreifung (Holzmann und Korting, zitiert nach 111).

Kerl et al. (67) behandelten sieben Patienten mit Primolut Nor[®]. Die Therapiedauer betrug 3 Wochen bis 2 1/2 Jahre, in einer Dosierung von 10-30 mg. Nur in 2 Fällen trat eine nicht näher beschriebene Besserung auf.

Rau et al. (98) behandelten zehn PSS Kranke, sieben Frauen und drei Männer, die Frauen erhielten 10-30 mg/d oral Primolut Nor[®].

Die Männer 125-250 mg Proluton[®] Depot wöchentlich intramuskulär injiziert. Die Behandlungsdauer betrug 4 bis 24 Monate. Bei neun Kranken kam es zur deutlichen Besserung des Hautbefundes, Änderungen der Beteiligung innerer Organe (Oesophagus, Lunge und Herz) wurden nicht objektiviert. Jedoch besserten sich Dyspnoe und Dysphagie. Es traten nur geringe Nebenwirkungen auf.

Phenformin und Äthylöstrenol kombiniert: Unter der Vorstellung, daß diese Kombination die fibrinolytische Aktivität erhöht und die Klebrigkeit der Thrombozyten herabsetzt und so die Symptome des Raynaud Phänomens bessert, wurde diese Kombination eingesetzt.

Paolino et al. (93) behandelten acht Patienten mit PSS mit Phenformin (50 mg/die) und Äthylöstrenol (4 mg/die). Zwei Patienten starben an ihrer Grunderkrankung, die sechs weiteren erhielten über 11 Monate diese Kombination, aber ohne Erfolg.

Natrium-D-Thyroxin: Wurde wegen seiner Wirkung auf das mesenchymale Gewebe eingesetzt.

Winkelmann et al. (145) berichten von einem Doppelblindversuch mit Natrium-D-Thyroxin. 32 Patienten mit PSS erhielten entweder Sodium Dextrothyroxine in einer Dosierung von 8 mg/die oder Placebo. Es traten keine Nebenwirkungen auf. Die Autoren stellten keinen Unterschied im "Erfolg" beider Behandlungsmaßnahmen fest. Sie geben an, daß das beste objektive Kriterium einer Besserung der PSS die Oesophagusmotalitätsmessung sei.

P-Aminobenzoat (Potaba[®]): Wird bei der PSS eingesetzt wegen seiner fibrosierungshemmenden Wirkung (67).

Kerl et al. (67) behandelten neun Patienten mit PSS mit Potaba[®] in einer Dosierung von 12 g/die. Nur bei zwei Patienten trat ein nicht näher beschriebener Therapieerfolg ein. Die Behandlungsdauer betrug 7 Wochen bis 1 Jahr.

Silber[®] und Gitlin (119) berichten von einem Therapieversuch mit Potaba[®] (potassium p-aminbenzoate, Glenwood). Von 22 Patienten, die das Medikament erhielten, sprachen nur sieben an. Nur bei fünf Patienten kam es zum "guten" Erfolg.

Hyaluronidase: Beim Einsatz dieser Substanz ging man von der Überlegung aus, daß die Kollagenfibrillenbildung mit sauren Mucopolysacchariden (Hyaluronsäure und Chondroitinschwefelsäure) beginnt.

Wozniak und Braun (147) berichten von fünf Patienten mit PSS, die mit Hyaluronidase behandelt wurden. Sie geben eine Besserung der Raynaud-Symptomatik in allen Fällen an. Außerdem beobachteten sie eine Zunahme der Hautelastizität. Sie weisen darauf hin, daß allergische Nebenwirkungen auftreten können.

Mahrle et al. (78) behandelten zwölf Patienten mit PSS mit Hyaluronidase intravenös und hochdosiert (1.500 IE.)

Bei 4 Fällen trat ein Kreislaufkollaps auf, bei 3 weiteren kam es zum Anstieg der Transaminasen. Nur bei drei Patienten wurde in den ersten Behandlungswochen eine objektive Besserung, die aber möglicherweise auf die gleichzeitig durchgeführte physikalische Therapie zurückzuführen war. Da die Autoren selbst nach 18-wöchiger Therapiedauer sonst keinen Erfolg sahen, halten sie den Einsatz von Hyaluronidase nicht für gerechtfertigt.

Carnitin: Schneider (111) behandelte zwei Patienten mit PSS mit Carnitin, das bekanntlich eine zentrale Stoffwechselfunktion hat. Es kam bei beiden Patienten zur subjektiven und objektiven Besserung des Hautbefundes, bei nicht sicherer Besserung der Laborwerte und der Symptome des Befalls der inneren Organe. Es trat jedoch unter der Carnitinbehandlung in einem Zeitraum von 4 Jahren keine Verschlechterung der Lungenfunktion der Patienten auf. Carnitin wurde in Zyklen im Abstand von 6 bis 24 Monaten gegeben, die jeweils oral verabfolgte Gesamtdosis betrug 30 - 50 g. Nebenwirkungen traten nicht auf.

Dimethyl Sulfoxide: Dieses Medikament wird bei der PSS lokal in die Haut appliziert. Im Gegensatz zu Rosenbaum et al., zitiert nach (137), fand Tufanelli (137), daß bei 24 Patienten mit PSS, denen er Dimethyl Sulfoxide lokal injizierte, nur bei sechs Patienten eine Besserung eintrat. Es bestand damit keine höhere Heilungsrate als bei unbehandelten PSS Kranken.

Colchizin: Alarcón-Segovia et al. (2) berichten von 14 Patienten, bei denen sie einen randomisierten Doppelblindüberkreuzversuch mit Colchizin unternahmen. Colchizin hat eine hemmende Wirkung auf die Kollagenfreisetzung der Fibroblasten (Ehrlich und Bernstein, zitiert nach 2), es führt in Vitro zu einer Vermehrung des Kollagenabbaus (Harris und Krane, zitiert nach 2). Über 3 Monate gaben die Autoren entweder Placebo oder Colchizin. Über drei weitere Monate bekamen die Patienten, die Placebo erhalten hatten, Colchizin und die Colchizin-Gruppe Placebo. 6 weitere Monate erhielten alle Patienten Colchizin. Die Dosierung betrug 1 mg/d 6 Tage in der Woche. Neun Patienten, die zuerst Colchizin erhalten hatten, sprachen gut auf diese Therapie an. Die restlichen fünf Patienten, die erst nach 6 Monaten Colchizin erhielten, sprachen dann ebenfalls auf die Therapie an.

Immunsuppressiva: Azathioprin:

Jansen et al. (63) behandelten 21 PSS Patienten mit Azathioprin, in einer Dosierung von 100 bis 150 mg täglich. Bei sieben Patienten trat keine Veränderung der Erkrankung ein, bei zwei Patienten verschlimmerten sich die PSS Symptome während der Behandlung, acht Patienten zeigten eine klinische Besserung. Bei drei Patienten kam es zu Fieberreaktionen, die zum Abbruch der Behandlung zwangen.

Saporta et al. (101) berichten von acht Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt wurden (fünf mit Chlorambucil, zwei mit Azathioprin und einer mit Cyclophosphmid). Außer in einem Fall, wo die Sklerodermie mit einer Dermatomyositis vergesellschaftet war, und Azathioprin eine Remission der Myositis bewirkte, kam es zu keinerlei Ansprechen der Therapie.

Kerl et al. (67) gaben zehn Patienten mit PSS Azathioprin in einer Dosierung von 100 mg/die (Behandlungsdauer 1 Woche bis 26 Monate). Sieben Patienten sprachen überhaupt nicht auf die Therapie an, in einem Fall trat eine Verschlechterung ein, und nur in 2 Fällen kam es zur subjektiven Verbesserung des Befindens.

6-Mercaptopurin: Czernielewski et al. (29) behandelten 12 Patienten mit PSS mit 6-Mercaptopurin, in einer Dosierung von 100-150 mg/die, nur fünf Patienten nahmen das Medikament 24 Monate, bei den sieben übrigen Patienten mußte die Therapie wegen verschiedener Nebenwirkungen abgesetzt werden. Es kam zu keiner deutlichen Verbesserung der Erkrankung: Bei fünf von elf Patienten, die 9-12 Monate behandelt worden waren, trat eine 3-14 monatige, aber keine anhaltende Besserung auf.

Azulfidine: Dover (35) gab 13 Patienten 2 bis 3 Wochen lang 1 bis 7 g Azulfidine oral. Den Grund, warum dieses Medikament in der Behandlung der PSS eingesetzt wurde, gibt der Autor mit der "guten Wirkung in anderen Autoimmunerkrankungen, z.B. Colitis ulcerosa", an. Bei allen 13 Patienten kam es zur subjektiven Besserung der Erkrankung. Muskel- und Gelenkschmerzen besserten sich. Bei allen Patienten wurde die Haut weicher. Aussagen über Besserung des Befalls innerer Organe gibt der Autor nicht. Eine Bestätigung durch andere Arbeitsgruppen über die Wirksamkeit von Azulfidine erfolgte nicht.

Reserpin: Zur Verbesserung der Hautdurchblutung wurde bei der PSS auch Reserpin, intraarteriell injiziert, eingesetzt.

Siegel und Fries (118) führten einen randomisierten Doppelblind-überkreuzversuch durch. Bei 16 Patienten mit PSS, die alle an den Fingern Ulzerationen oder das Raynaud Phänomen aufwiesen, wurde die Studie durchgeführt. Dabei fanden sie, daß kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Reserpin und physiologischen Kochsalzlösung-Injektionen bestand. 2 Monate wurde dabei den Patienten entweder Reserpin 1 mg intraarteriell oder physiologische Kochsalzlösung intraarteriell alle 6-8 Wochen gespritzt. Dabei kam es bei 10 von 16 Patienten zum Ansprechen der Therapie mit Reserpin wie auch mit Kochsalz. Worauf die Wirkung der Placebo-Injektionen zurückzuführen ist, sei nicht geklärt. Erhebliche Schwankungen im Spontanverlauf sind daher anzunehmen.

Griseofulvin: Eine Nebenwirkung des Griseofulvin, die Lösung arterieller Spasmen (22), veranlaßte Gartmann (42), das Medikament bei fünf Patienten mit PSS einzusetzen, bei denen sich alle anderen Behandlungsmaßnahmen als erfolglos gezeigt hatten. Bei vier Patienten kam es zur Abnahme der subjektiven Symptome, die Hautelastizität nahm zu.

Giordano (48) berichtet von sechs Patienten, die mit einer mittleren Dosis von 600 mg Griseofulvin täglich behandelt wurden - über mehrere Monate. Die Hautelastizität und das Allgemeinbefinden verbesserten sich bei fünf Patienten.

Giordano et al. (47) behandelten 25 Patienten mit PSS mit Griseofulvin. In mehr als der Hälfte der Fälle besserte sich der Oesophagusbefund (57 %), das Raynaud Phänomen sogar bei 78 % der Erkrankten. Die Autoren sehen in dem Medikament Griseofulvin ein gutes Mittel gegen die PSS.

4.6.10 Eigene Kasuistik:

1) M., A.K., ♀, geb. 7.10.15, wurde erstmals am 8.6.1968 stationär aufgenommen. Seit dem Mai 1968 waren in den kleinen Gelenken Schmerzen und Schwellungen bemerkt worden. Die stationäre Aufnahme erfolgte, nachdem Fieber bis 38.5 °C aufgetreten war. Die Familienanamnese war unauffällig, in der Eigenanamnese gab die Patientin lediglich gehäufte Kopfschmerzen seit der Kindheit an. Sonst sei sie immer gesund gewesen. Bei der klinischen Untersuchung fielen Schwellungen im Bereich beider Hände auf, die Haut fühlte sich hart und wachsartig an und war livide verfärbt. Außerdem fiel eine schmerzhafteste Bewegungseinschränkung beider Ellbogengelenke auf. Die Leber war auf 14 cm in der MCL vergrößert, die Milz war 3 cm unter dem linken Rippenbogen deutlich tastbar. Folgende pathologische Laboraten wurden gefunden: BSG 31/73, Elektrophorese: Gesamteiweiß 6.7 mg %, Albumin 40~~0~~₂-Globuline, 12.5 ~~γ~~₂-Globuline 32 rel %. Die quantitative Immunglobulinmessung ergab für: Ig G 1460, Ig M 132 und Ig A 84 mg %. Der ASH betrug 1:16, der AST lag bei 160 I.E. LE Faktor und RF waren negativ. Die Röntgenuntersuchung der Lunge ergab konfluierende, herdförmige Verdichtungen mit Verdacht auf Einschmelzung. In der Umgebung der Verdichtungen waren fibrotische Strangbildungen sichtbar.

Die Untersuchungen auf Tuberkulose und Brucellose waren negativ. Die Oesophagusdruckmessung erbrachte normale Werte, die Untersuchung der Haut in der Hautklinik Marburg erbrachte die Diagnose Sklerodermie: Die dort durchgeführte Haut PE zeigte eine leichte diffuse Fibrose im Corium.

Als Therapie wurden zuerst Complamin[®] in ansteigender Dosierung bis zur Gesamtdosis von 6 g gegeben. Ein sichtbarer Erfolg trat nicht ein. Unter anschließender Behandlung mit Ronicol retard[®] 3 x 1 Tablette, kombiniert mit Primolut Nor[®] (Dosierung: 1. Monat 10 mg/d, 2. Monat 15 mg/d, 4. Monat 20 mg/d, 5. und 6. Monat 30 mg/d) besserten sich zwar die Gelenksbeschwerden, die Progredienz der Erkrankung wurde jedoch nicht beeinflusst. 2 Tage vor dem Tode bekam die Patientin noch Ultracorten H[®] 2 x 50 mg, eine Aussage über die Wirksamkeit konnte nicht mehr getroffen werden, da die Patientin verstarb. Seit Juni 1969 war es zur zunehmenden Dyspnoe und langsam ansteigendem Fieber gekommen. Ab Juli 1969 waren auch die harnpflichtigen Substanzen im Serum erhöht. Kurz vor dem Tode betrug der Kreatininwert im Serum 10,6, Harnstoff 344 mg %. Die Patientin verstarb am 21.6.69 unter den Zeichen des Herz/Kreislaufversagens. Eine Sektion wurde von den Angehörigen abgelehnt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es sich bei der Patientin um eine disseminierte Kollagenerkrankung gehandelt hat, wobei die Haut, Lunge und Niere befallen waren. Das Krankheitsbild entsprach mit Wahrscheinlichkeit einer progressiven Sklerodermie. Die Behandlung mit durchblutungsfördernden Mitteln und mit Gestagenen hatte kaum Einfluß auf die Erkrankung, deren Progredienz nicht aufgehalten werden konnte.

2) M., E., ♀, geb. 3.8.1960, die erste stationäre Aufnahme erfolgte am 21.9.1975. Seit September 1974 waren bei der Patientin Schmerzen in den Finger- und Fußgelenken aufgetreten. Gleichzeitig war es zur Verdickung und Streckhemmung der Gelenke gekommen. Ab Dezember 1974 waren Fieber (bis 40°C), zusammen mit zunehmendem Schwächegefühl in der Armmuskulatur bemerkt worden. Außerdem war es zur bläulich lividen Verfärbung der Fingerspitzen gekommen. Die Familienanamnese war unauffällig, in der Eigenanamnese ist lediglich eine Tonsillektomie im Alter von 9 Jahren erwähnenswert. Bei der klinischen Untersuchung fiel ein reduzierter Allgemeinzustand auf. Die Haut des Gesichtes war blaß und bläulich verfärbt, an der linken Ohrmuschel fiel ein glasstecknadelkopfgroßes Ulcus auf. Es bestand eine deutliche Streckhemmung aller Fingergelenke und eine Beugehemmung der Kniegelenke. Am linken Daumen fiel eine erbsgroße Ulzeration auf. Folgende pathologische Labordaten wurden bei der Aufnahme festgestellt: BSG 27/42, Hb 10.3, Erythrozyten 4.13 Millionen. GOT 40 U/l, GPT 15 U/l, CPK 500 U/l. In der Elektrophorese eine α_2 -Globulin-Vermehrung auf 9.4 rel % und eine γ -Globulin-Vermehrung auf 24.3 rel %. Die quantitative Immunglobulinbestimmung ergab für Ig G 2024, Ig A 457 und Ig M 178 mg %. Der antinukleäre Faktor, der antimitochondriale Antikörper und der LE Faktor waren positiv. Ein EMG ergab eine Myopathie, wahrscheinlich entzündlicher Genese. Die Röntgenuntersuchung des Thorax war bei Aufnahme ohne pathologischen Befund. Eine histologische Untersuchung der Haut ergab eine Fibrose des Coriums. Wegen dieser Befunde und insbesondere der gleichzeitig erhöhten Serumenzymwerte wurde das Krankheitsbild als Dermatomyositis angesehen. Die Therapie mit Decortin H[®] (Initialdosis 100 mg/d, Erhaltungsdosis 5-10 mg/d) brachte eine deutliche subjektive Besserung und eine Normalisierung der Enzymwerte im Serum. Die nekrotisierenden Hautveränderungen, begleitet von starken Schmerzen in diesem Bereich, nahmen jedoch weiter zu. Befal-

len waren schließlich beide Zeigefingerendglieder und die Mittelfalangen. Die zusätzliche Behandlung mit Thrombophob[®] 2 x 10.000 E s.c. konnte die Durchblutungsstörungen im Bereich der Finger nicht bessern. Ab November 1975 erhielt die Patientin zusätzlich Imurek[®] (Initialdosis 150 mg, Erhaltungsdosis 50 mg). Zwischenzeitlich wurde die Corticoiddosis bei Schüben der Erkrankung erhöht (maximal 100 mg/d). Als Komplikation bekam die Patientin am 2.1.1976 hohes Fieber, eine Röntgenaufnahme ergab miliare, konfluierende Verdichtungen beidseits, am 5.1.1976 wurden Tuberkelbakterien in Sputum und Urin nachgewiesen. Außerdem wurde *Candida albicans* im Urin und im Rachenabstrich festgestellt. Hierauf wurde Imurek[®] abgesetzt. Die antituberkulöse Therapie erfolgte mit Rifampicin, Myambutol und Neoteben. Da die Patientin einen negativen Tuberculin-Hauttest hatte und somit als anergisch gelten mußte, wurde versuchsweise Transfer-Faktor aus den Leukozyten tuberkulin-positiver Spender (Dr. Grob, Zürich) injiziert. Trotz der durchgeführten intensiven Behandlung traten unter zunehmender Kachexie und progredientem Hautbefund hohe septische Temperaturen auf. Im März und April trat rezidivierend ein Spondylpneumothorax auf. Die Todesursache war ein Herz/Kreislaufversagen auf dem Boden einer Miliartuberkulose. Die Sektion bestätigte die Diagnose der Grunderkrankung.

4.7. Sjögrensyndrom

4.7.1 Definition:

Das Sjögrensyndrom besteht aus einer Keratoconjunktivitis sicca und Xerostomie in Assoziation mit einer rheumatoiden Arthritis.

4.7.2 Altersverteilung, Häufigkeit:

90 % der Erkrankten sind Frauen zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt. Das Sjögrensyndrom ist mit 5 % bei den rheumatischen Erkrankungen vertreten (58).

4.7.3 Ätiologie:

Die Beobachtung, daß bei Patienten mit Sjögrensyndrom häufig Autoantikörper gefunden werden, läßt vermuten, daß es sich hierbei um eine Autoimmunerkrankung handelt. Aber auch eine genetische Prädisposition wird angegeben (58). Die Möglichkeit, daß Viren eine Rolle bei der Auslösung der Erkrankung spielen, wird ebenfalls diskutiert (58).

4.7.4 Klinik:

Häufigstes Symptom ist das Augenbrennen, bzw. Fremdkörpergefühl im Auge, dessen Ursache die herabgesetzte Tränenproduktion ist. Weitere Symptome sind: Trockenheitsgefühl im Mund, Unmöglichkeit, die Nahrung einzuspeicheln und daraus resultierende Schluckstörungen. Die Trockenheit der Nasenschleimhaut kann Riechstörungen verursachen. Gleichzeitig können die Symptome der rheumatoiden Arthritis auftreten.

4.7.5 Labor:

Es besteht eine Hypergammaglobulinämie, die Immunelektrophorese zeigt eine Vermehrung aller drei Hauptklassen der Immunglobuline Ig G, Ig A, Ig M in der Mehrheit der Fälle. 90 % der Patienten haben einen positiven Rheumafaktor (anti-~~F~~-Globulin). 70 % haben antinukleäre Antikörper, die mit der Immunfluoreszenz nachgewiesen werden können. In einer Serie von 30 Patienten wurden bei 6 LE-Zellen gefunden, diese hatten alle das Sjögrensyndrom mit rheumatoider Arthritis (112).

Bei 25 % der Fälle liegt eine normochrome Anämie, bei 30 % eine Leukopenie und bei 25 % eine Eosinophilie (über 6 %) vor (58). Antikörper gegen DNA können dagegen nicht gefunden werden. Es finden sich Antikörper gegen Thyreoglobulin in 35-53 % der Fälle und Antikörper gegen Zytoplasma von Epithelzellen, die die Ausführungsgänge der Speicheldrüsen auskleiden, in 53-72 % der Fälle (Betram, zitiert nach 112).

Die herabgesetzte Tränenproduktion wird mit dem Schirmertest festgestellt. Dabei wird ein Lackmuspapierstreifen von 0.5 cm Breite und 3.5 cm Länge 0.5 cm von dem einen Ende gefaltet und in das Unterlid gehängt. Nach 5 Minuten soll sich eine 1.5 cm lange Strecke bläulich verfärbt und befeuchtet haben.

4.7.6 Therapie des Sjögrensyndroms:

Neben der Behandlung einer gleichzeitig bestehenden PCP ist es wichtig, den Sicca-komplex zu behandeln, da aus ihm eine Reihe Folgeerscheinungen resultieren (z.B. Hornhautulzerationen, die in schweren Fällen zum Verlust des Auges führen können).

Lokale Maßnahmen: Die Behandlung kann mit Augentropfen erfolgen (5 % Metyl-cellulose, Tearisol[®], Liquifilm[®], etc.). Wichtig ist dabei der regelmäßige, so oft wie nötige Gebrauch (58). In schweren Fällen kann der halbstündige Einsatz erforderlich werden (58). Ist es bereits zu Hornhautschäden gekommen, ist die Behandlung mit Borsäure erforderlich. Zusätzlich muß das Auge ruhig gestellt werden. Wichtig ist eine gute Mundpflege, da eine erhöhte Kariesgefahr besteht, deren Ursache die herabgesetzte Speichelproduktion ist. Alle 4 Monate sollte der Zahnarzt aufgesucht werden (58). Die Anfeuchtung der Zimmerluft vermindert die Infektanfälligkeit des Respirationstraktes der Sjögrenkranken (58). Die Nahrung sollte nicht zu trocken sein. Allerdings vermeiden die Kranken von sich aus ganz bestimmte Speisen oder befeuchten sie. Über den Einsatz von Corticoiden oder anderer immunsuppressiver Substanzen beim Sjögrensyndrom finden sich in der Literatur

keine kontrollierten Studien. Ihr Einsatz erscheint nicht unbedingt erforderlich (58), da es sich beim Sjögrensyndrom (Sicca-komplex) um ein gutartiges Leiden handelt.

Scanni, 1974 (110) berichtet von zwei Patienten mit Sjögrensyndrom, die er nach einem Jahr erfolgloser Corticosteroidtherapie kombiniert mit Vinblastin (0.1 mg/kg) und Cyclophosphamid (10 mg/kg) behandelt hatte. Sowohl die subjektiven als auch die objektiven Symptome des Sjögrensyndroms besserten sich deutlich. Die Besserung hielt auch ein Jahr nach Therapieende noch an.

Tilz und Albegger (135) behandelten erstmals zwei Patienten mit Sjögrensyndrom mit Antilymphozytenserum, ohne sonstige Zusatztherapie. Sie verwendeten hochgereinigtes, desaggregiertes Gammaglobulin vom Pferd. Dabei kam es bei beiden Patienten am 9. Tag zu den Symptomen der Serumkrankheit, die Grunderkrankung wurde in keiner Weise beeinflusst.

4.7.7 Eigene klinische Ergebnisse beim Sjögrensyndrom:

In der Universitätsklinik Marburg wurden von 1965 bis 1976 fünf Patienten mit Sjögrensyndrom behandelt. Als erste Symptome traten rheumatische Beschwerden (3/5), Mundtrockenheit (2/5) und Augensymptome (Augenbrennen, Lichtempfindlichkeit) (2/5) ein. Die Familienanamnese war unauffällig bis auf die Angabe, daß die Schwester einer Patienten an PCP erkrankt war. In der Eigenanamnese waren das gehäufte Auftreten von Nephrolithiasis (3/5) und Cholelithiasis (2/5) auffällig. Über eine solche Häufung finden sich keine Angaben in der Literatur. Die Fallzahl ist dabei auch klein. In einem Fall war eine PCP 17 Jahre vor Auftreten der Symptome des Sjögrensyndroms bekannt. Die pathologischen, klinischen Befunde waren Conjunktivitis (3/5), reduzierter Allgemeinzustand (3/5), Gelenkschwellungen (2/5), trockene Mundschleimhaut (2/5), Lebervergrößerung (2/5). Schwellung der Parotis und Sublingualdrüsen (1/5) und Dyspnoe (1/5). Folgende pathologische Labordaten wurden gefunden: stark erhöhte BSG (5/5), im Differentialblutbild in 3/5

Fällen eine Monocytose, Kreatinin und Harnstoff im Serum waren ebenfalls in 3/5 Fällen leicht erhöht. Das Gesamteiweiß war in 2/5 Fällen erniedrigt, in der Elektrophorese fanden sich in 3/5 Fällen erhöhte Werte, die α_2 - und γ -Globuline waren in 2/5 Fällen ebenfalls erhöht. Im Urin fand sich in 2/5 Fällen Eiweiß. Die immunologischen Untersuchungen ergaben einen positiven Rheumafaktor in allen 5 Fällen, der LE-Faktor war in 2/5 Fällen positiv, der AST war 2 mal erhöht, der ANF war bei 2/5 Patienten positiv. In der Immunelektrophorese zeigte sich in 4/5 Fällen eine Erhöhung von Ig G und in 2/5 Fällen von Ig M. Die Untersuchungen der Augenklinik Marburg ergaben in 2/5 Fällen den Befund einer Keratitis filiformis, der Schirmertest zeigte in allen Fällen eine Erniedrigung der Tränensekretion. Die Röntgenuntersuchungen der Lunge zeigten uncharakteristische Befunde, in 3/5 Fällen wurde eine Osteoporose der Wirbelsäule und in 2/5 Fällen eine Arthrosis deformans festgestellt. Als Therapie wurde bei zwei Patienten Prednison als Monotherapie eingesetzt (Initialdosis 50-80 mg/d, Erhaltungsdosis 10-15 mg/d). Dabei konnte in keinem Fall eine Besserung nur eines Symptoms des Sjögrensyndroms festgestellt werden. Beide Patientinnen verstarben 2 Monate, bzw. 3 Jahre nach Diagnosestellung. Als Todesursache war das Sjögrensyndrom nur sekundär beteiligt. Drei Patienten erhielten zusätzlich zu Prednison noch Azathioprin (Initialdosis 150-200 mg/d, Erhaltungsdosis 75-100 mg/d). Dabei zeigte sich in allen 3 Fällen eine deutliche Besserung der Symptome: Mundtrockenheit, Normalisierung des Tränenflusses. Die in 2 Fällen gleichzeitig bestehende PCP konnte nur in einem Fall in ihrer Progredienz aufgehalten werden, im anderen Fall verschlechterte sich die PCP trotz Dauertherapie.

4.8. Felty Syndrom

4.8.1 Definition:

Das Felty Syndrom ist charakterisiert durch eine Leukopenie, Splenomegalie und rheumatische Beschwerden.

4.8.2 Ätiologie:

Die Ursache der Leukopenie ist unbekannt. Sowohl die vermehrte Zerstörung als auch die reduzierte Produktion durch einen im Blut vorhandenen hemmenden Faktor ist möglich (58). Für die Ursache der Splenomegalie gibt es bisher keine Erklärung.

4.8.3 Häufigkeit und Geschlechtsverteilung:

Das Felty Syndrom macht 1 % der rheumatischen Erkrankungen aus (58). Auf einen erkrankten Mann kommen 1.7 erkrankte Frauen (Wenko und Zumpf, zitiert nach 112).

4.8.4 Klinik:

Die Milz ist mäßig vergrößert, sie kann jedoch selten bis zur Nabelgegend reichen. Die histologische Untersuchung der Milz ergibt keinen pathognomonischen Befund. Die Agranulozytose bedingt gehäufte Infekte. Bevorzugt sind dabei der Respirationstrakt, die Haut und die Schleimhäute (wo es zu typischen Ulzerationen kommt) befallen. Gleichzeitig bestehen rheumatische Beschwerden, vor allen Dingen in Form der rheumatoiden Arthritis. Weitere häufige Symptome sind Fieber und Reduktion des Allgemeinzustandes.

4.8.5 Laborwerte:

Im Blutbild zeigt sich eine Leukopenie, das Differentialblutbild weist hauptsächlich eine Verminderung der neutrophilen Granulozyten auf. Eosinophile und basophile Granulozyten sollen in ihrer normalen Zahl vorkommen (112). Die BSG ist beschleunigt. In der Elektrophorese sind γ_2 - und γ -Globuline erhöht, Albumin ist erniedrigt. Der LE-Faktor kann positiv sein (112).

Knochenmarksbefund: In 60 % der Fälle besteht eine Hyperplasie der myeloischen Elemente (58).

4.8.6 Prognose:

Die Prognose ist nicht gut, die Leukopenie führt über Infektionen zur Sepsis und kann so schließlich den Tod des Patienten bedingen. Der Verlauf kann kurz sein, es werden aber auch längere Verläufe bis zu 20 Jahren beschrieben (58).

4.8.7 Therapie:

Über die Wirksamkeit von Corticoiden bestehen in der Literatur unterschiedliche Angaben.

Robertson et al. (103) berichten von einem Fall eines Patienten mit Felty Syndrom, bei dem sich mit Hilfe von Prednisolon in einer Dosierung von 15 mg/d lediglich die begleitende Anämie beseitigen ließ. Die Leukopenie wurde nicht beeinflusst.

Hollander et al. (58) warnt sogar vor dem Einsatz von Corticoiden, da diese zu erhöhter Infektionsanfälligkeit führen. Außerdem hätte er keinen Anstieg von Leukozyten bei tolerabler Dosierung beobachten können.

Cortisol: Ruderman et al. (107) berichten von sechs Patienten, die mit Glucocorticosteroiden behandelt wurden. Zwei von ihnen sprachen nicht auf die Therapie an, vier weiteren mußten 25 mg und mehr Prednison gegeben werden, bis die Leukozytenzahl anstieg. Barnes et al. (10) berichten von 21 Patienten mit Felty-Syndrom, von denen 10 Patienten Glucocorticosteroide erhielten. Vier Patienten kamen in eine Remission, die aber nicht von Dauer war. Unter dieser Behandlung traten schwere Infektionen auf, die bei drei Patienten zum Tode führten.

Die Haupttherapie ist die Splenektomie, über deren Erfolg unterschiedliche Literaturhinweise bestehen.

Moore et al. (86) berichten von 15 Patienten, die 1 bis 13 1/2 Jahre nach der Splenektomie noch nachuntersucht wurden. Bei 66 % der Patienten kam es zu normalen Leukozytenwerten, die später nicht mehr absanken. Bei diesen Patienten nahm die Infektionsrate deutlich ab. Bei zwei Patienten kam es zwar postoperativ zum Anstieg der neutrophilen Granulozyten, jedoch verstarb der erste Patient 54 Stunden nach der Operation an einer Magenblutung und Sepsis, der zweite Patient verstarb 22 Tage nach der Operation an einer Septikämie. Bei drei Patienten hatte die Operation keinen Erfolg, die Granulozyten stiegen nicht an. Wichtig sei es, bei der Operation nach Nebenmilzen zu fahnden, da diese eventuell die Ursache für den Mißerfolg einer Operation sein können (58). In einzelnen Fällen hat die Entfernung von Nebenmilzen noch zum Erfolg geführt (58).

Splenektomie:

Riley und Aldrete (102) berichten von fünf Patienten, drei Männern und zwei Frauen, mit Felty Syndrom, die alle splenektomiert wurden. In keinem Fall kam es zu Komplikationen während der Operation. Es wurden keine Bluttransfusionen benötigt. In 4 Fällen stiegen die neutrophilen Granulozyten im Differentialblutbild auf 20 bis 62 % an, während sie vor der Operation bei 2 bis 9 % gelegen hatten. In einem Fall kam es nicht zum Anstieg der Granulozyten. Eine Angabe, ob der Anstieg der anderen vier Patienten von Dauer war, machen die Autoren nicht.

O'Neill et al. (92) berichten von sechs Patienten mit Felty-Syndrom. Bei fünf Patienten kam es zum anhaltenden Anstieg der Leukozyten und einer Besserung der rheumatischen Symptome nach der Milzexstirpation. Ein Patient sprach nur gering auf die Operation an, die Granulozyten stiegen nicht an, 2 Jahre danach betrug ihr Anteil nur 12 %.

Ruderman et al. (107) berichten von neun Patienten, die splenektomiert wurden. Bei drei von ihnen kam es zur Vollremission, drei starben an Infektionen 4 Wochen bis 6 Monate nach der Operation. Bei den restlichen drei Patienten kam es nur zu einem vorübergehenden Therapieerfolg.

Barnes et al. (10) berichten von zehn Patienten, die splenektomiert wurden. Dabei kam es bei acht Patienten zum "guten" Therapieerfolg. Drei Patienten hatten noch 6 bis 14 Jahre nach der Operation normale Leukozytenwerte. Zwei Patienten starben an anderen Grunderkrankungen, ein Patient starb kurz nach der Operation.

Gowans und Salami (51) berichten von vier Patienten mit rheumatoider Arthritis und Leukopenie, die sie erfolgreich mit Goldsalzen behandelt haben (Dosierung 50 mg Gold-thiomalate wöchentlich i.m. über 20 - 24 C). Dabei kam es in allen Fällen neben einer Verbesserung der rheumatoiden Arthritis zu einem signifikanten Anstieg der neutrophilen Granulozyten. Über eine gleichzeitig bestehende Splenomegalie, wie sie für das Felty-Syndrom gefordert wird, berichten die Autoren nur in 1 Fall.

Lithium: Gupta et al. (52) berichten erstmals von dem Einsatz von Lithiumcarbonat bei zehn Patienten mit Felty-Syndrom. Ausgehend von der Beobachtung, daß bei der Lithiumgabe als Nebenwirkung eine Leukozytose auftrat, gaben die Autoren zwei Patienten 600 mg Lithium und acht Patienten 900 mg Lithium täglich. Dabei kam es bei den Patienten, die täglich 900 mg erhielten, zu einem deutlichen, anhaltenden Anstieg der Granulozyten. Bei Absetzen der Therapie kam es wieder zum Abfall der Granulozyten. Wesentliche Nebenwirkungen traten nicht auf, zwei Patienten bekamen eine Anorexia, ein Patient starke Müdigkeit und bei fünf Patienten trat ein leichter Handtremor auf. Alle Nebenwirkungen waren reversibel.

Testosteron: Wimer und Sloan (144) berichten erstmals vom Einsatz von Testosteron in der Behandlung des Felty-Syndroms. Der Granulozyten stimulierende und lympholytische Effekt dieser Substanz war der Grund, warum Testosteron eingesetzt wurde (144). Von drei Patienten hatten zwei einen Anstieg der Granulozyten auf Normalwerte, ein Patient nur einen Teilanstieg nach einer Behandlung von 20 - 24 Monaten. Die Initialdosis betrug 600 bis

800 mg/wöchentlich, die Erhaltungsdosis betrug 200 bis 1.200 mg pro Monat Testosteroncyponat. Die Behandlungsdauer betrug nach Angabe der Autoren 52 bis 80 Monate. Als Nebenwirkung trat bei einem Patienten ein Libidoverlust ein, bei zwei Patienten kam es zu einer Infektion des Uro-Genitaltraktes.

4.8.8 Eigene Kasuistik:

W. F. ist ein 49-jähriger Patient, der seit 1960 unter "rheumatischen" Beschwerden an den kleinen und großen Gelenken litt, nachdem er vorher häufig an Halsentzündungen erkrankt war. 1965 bekam er eine schwere basale Pneumonie, 1972 eine ausgedehnte Furunkulose der Haut. Jetzige Anamnese: seit Februar 1975, nachdem er an einer "Grippe" erkrankt war, hatte er sich nicht mehr richtig erholt. In einem auswärtigen Krankenhaus wurde eine Pneumonie festgestellt und mit Antibiotika behandelt. Schon damals fiel eine niedrige Zahl von Granulozyten auf, die sich zurückgebildet hatte. Im Mai 1975 traten rezidivierende Pyodermien an beiden Händen auf. Die rheumatischen Beschwerden waren seit Februar 1975 stärker geworden. Im November 1975 traten plötzlich hohes Fieber (39°C) und Mundgeschwüre auf. Es erfolgte die Einweisung in die Medizinische Universitätsklinik Marburg. In der Familienanamnese ist erwähnenswert, daß eine Schwester ebenfalls "Rheuma" hat.

Klinischer Befund: Die Rachenschleimhaut war gerötet, es bestanden mehrere Schleimhautulzerationen im Wangen- und Lippenbereich. Weiter fiel eine Lippencyanose und Schwellung der Lippen auf. Es bestand eine Tachykardie von 120 Schlägen/min. Die Milz war bei tiefer Inspiration 1 1/2 Querfinger unter dem linken Rippenbogen tastbar.

Laborwerte: Leukozyten 2.800, Differentialblutbild: 90 % Lympho- und 10 % Monozyten. Kein Granulozyt. BSG 22/49 mm n. W., in der Elektrophorese fiel eine Vermehrung von γ -Globulinen auf 28.2 rel % auf. Die Thrombozyten waren auf 50.000 erniedrigt. Hb 13.1 bei 4.7 Millionen Erythrozyten. Der Rheumafaktor war positiv. Der ASH Titer betrug 1:32. Die quantitative Immunglobulinmessung ergab für

Ig G 2.230, für Ig M 298 und für Ig A 290 mg %. In der Immunelektrophorese erschienen Ig G, Ig A und Ig M polyclonal vermehrt. Der Knochenmarksbefund zeigte eine Reifungshemmung der Myelopoese bei Linksverschiebung.

Therapie: Die Behandlung mit Solu-Decortin H[®] in einer Dosierung von 50 mg/die unter Antibiotikaschutz intravenös über 10 Tage brachte keinen Erfolg, so daß am 12.11.1975 in der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg die Splenektomie durchgeführt werden mußte. Der intra- und postoperative Verlauf war komplikationslos. Wegen einer auftretenden Thrombozytose (höchster Wert lag bei 405.000) wurde der Patient mit 3 x 1 Tablette Colfarit[®] behandelt. Das postoperative Differentialblutbild zeigte 2 stabkernige und 32 segmentkernige Granulozyten bei einer Gesamtleukozytenzahl von 6.500. Die Schleimhautgeschwüre bildeten sich vollständig zurück. Im März 1976 mußte der Patient wegen einer Influenza erneut stationär aufgenommen werden. Neben mehreren erhöhten Virusantikörpertitern (KBR) fand sich eine deutliche Lymphozytose von 82 % bei einer Gesamtleukozytenzahl von 11.000. Der augenblickliche Zustand (Mai 1976) schließt eine Polyglobulie ein. Der Hb Wert lag bei 18.6 g %, 7.13 Mill. Erythrozyten wurden gezählt, der Hb $\bar{c}$ Wert betrug 26.3 .

Das Differentialblutbild zeigte weiterhin eine Lymphozytose (91 %) und Granulopenie (9 %), bei einer Gesamtleukozytenzahl von 12.000. Die Thrombozyten lagen im Normbereich. Als Therapie wurde ambulant mit einer Aderlaßbehandlung (von 500 mg) begonnen. Subjektiv gab der Patient Wohlbefinden an. Gelenkbeschwerden hatte er nicht mehr bemerkt.

Zusammenfassung: Die Corticoidtherapie hatte keinen Erfolg. Dies wird in der Literatur bestätigt. Der Erfolg der Splenektomie ist nicht eindeutig. Zwar stiegen die Gesamtleukozytenzahlen nach der Operation an. Doch sind die Granulozyten jetzt, ein halbes Jahr danach, nur mit 9 % im Differentialblutbild vertreten (absolut 1.080 Granulozyten/mm³). Außer einer Influenzaerkrankung im März 1976 kam es jedoch zu keiner weiteren Infektion. Auch subjektiv fühlt sich der Patient wohl-
ler als vor der Splenektomie.

4.9. Wegener'sche Granulomatose

4.9.1 Definition:

Die Wegener'sche Granulomatose ist eine Systemerkrankung, die hauptsächlich die oberen Luftwege, die Lunge und die Nieren befällt.

4.9.2 Häufigkeit:

Bis 1969 waren 250 Fälle in der Literatur beschrieben.

4.9.3 Ätiologie:

Die Ätiologie ist nicht geklärt, doch wird ein autoimmunologisches Geschehen angenommen. Bis jetzt konnten aber keine Antikörper oder zellulären Immunreaktionen gegen definierte Antigene gesichert werden.

4.9.4 Klinik:

Charakterisiert ist sie durch nekrotisierende Granulome des oberen Respirationstraktes (Nase, Nasennebenhöhlen, Rachen, Kehlkopf und Mittelohr). Ihr erstes Symptom ist oft der chronische Schnupfen. In der Lunge bilden sich, meist doppelseitig, einzelne röntgenologisch sichtbare Herde. Es kann zu Hautulzerationen kommen, die Niere ist im Sinne einer herdförmigen Glomerulonephritis beteiligt. Es gibt generalisierte Formen, wobei alle oben genannten Stellen befallen sind, einzelne Organe können aber auch allein betroffen sein. Die Diagnose wird aus der histologischen Untersuchung von Nasenschleimhautbiopsien gestellt. Das mikroskopische Bild zeigt eine Arthritis mit Granulomen, bestehend aus Riesenzellen vom Fremdkörper- oder Langhans-Typ, Epitheloidzellen, Fibroblasten, Lymphozyten und Plasmazellen. Gleichzeitig besteht eine Phlebitis. Wichtige klinische Symptome sind Fieberschübe, Husten, chronischer Schnupfen und Zeichen der Niereninsuffizienz.

4.9.5 Laborbefunde:

Die BSG ist stark beschleunigt, es besteht eine Leukozytose mit

Linksverschiebung. Die Elektrophorese zeigt eine Vermehrung von α_2 -, α_1 - und γ -Globulinen. Das C-reaktive Protein ist nachweisbar. Als Zeichen der Niereninsuffizienz sind Kreatinin und Harnstoff im Serum erhöht, der Eiweiß-Nachweis im Urin verläuft positiv, es besteht eine Erythrozyturie, und die Kreatinin-Clearance ist herabgesetzt.

4.9.6 Verlauf und Prognose:

Der Verlauf ist meist sehr kurz, die mittlere Überlebensdauer wird mit 3 Monaten angegeben, (Kesselring et al., zitiert nach (138)). Evans und Halley, zitiert nach (21), berichten von einem Verlauf von 4 1/2 Jahren, der ungewöhnlich lang ist. Somit ist die Prognose schlecht.

4.9.7 Therapie der Wegener'schen Granulomatose:

Unter der Vorstellung, daß es sich bei der Wegener'schen Granulomatose um eine autoimmunologische Erkrankung handelt, sind Corticosteroide eingesetzt worden. Heute werden sie als Monotherapie nicht mehr empfohlen (17, 57), da sie zwar im Beginn der Erkrankungen zu Erfolgen führen, es aber nie zu einer Heilung oder einer längeren Überlebenszeit als 50 Monate, wobei der Durchschnitt bei 10 Monaten lag, gekommen war (57).

Bouroncle et al. (17) setzten 1967 erstmals Azathioprin bei der Wegener'schen Granulomatose als Therapeuticum ein, in einer Dosierung von 150 mg/d, reduziert auf 100 mg/d nach 1 Monat. Unter Dauertherapie mit Azathioprin erfolgte nach einem Jahr eine Kontrolluntersuchung, die eine deutliche Besserung aller pathologischen Befunde, einschließlich der Veränderungen einer Nierenkontrollbiopsie, zeigte.

Teisberg und Enger (134) berichteten von einem Patienten, bei dem Haut, Lunge und Niere von der Erkrankung befallen waren. 80 mg/d Prednison kombiniert mit 2 mg/kg Körpergewicht/d Azathioprin erbrachten eine deutliche klinische Besserung. Nach einem Jahr Beobachtung war der Serumkreatininspiegel nicht weiter erhöht, sondern bei 2 mg % verblieben; das Aufhalten der Progredienz der Erkrankung konnte als Therapie-

erfolg angesehen werden.

Israel und Patchefsky (60) hatten mit der Kombination Prednison-Azathioprin gute Erfolge bei vier Patienten, die anfänglich ohne Erfolg mit Corticosteroiden behandelt worden waren.

Küstner et al. (69) berichten von zwei Patienten, die ebenfalls Corticosteroide und Azathioprin (Dosierung 150 mg/die) erhielten. Ein bzw. zwei Jahre nach Behandlung war ein Patient rezidivfrei, mit einer Erhaltungsdosis von 150 mg Imurek[®] und 7.5 mg Ultralan[®].

Israel und Patchefsky (61) gaben in weiteren Fällen bei vier Patienten Azathioprin als Initialtherapie, in zwei anderen Fällen als zweites Medikament. Ein Patient starb an einer Pneumonie, bei einem weiteren Patienten mußte die Therapie wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden. Es wurde auf Chlorambucil umgesetzt, bei drei weiteren Patienten erfolgte nur ein unzureichender Therapieerfolg.

Nelius et al. (90) berichten von einem Patienten mit Wegener'scher Granulomatose mit Nierenbeteiligung, der anfangs mit 12 mg Dexamethason und 150 mg Imuran[®] behandelt wurde. Als Erhaltungsdosis gaben die Autoren 150 mg Imuran[®] und 6 mg Delphicort[®]. Ein Auslaßversuch brachte ein erneutes Aufflackern der Erkrankung. 3 Jahre nach Behandlungsbeginn fühlte sich der Patient subjektiv wohl, und es trat keine Verschlechterung des Nieren- und Lungenbefundes ein.

Cyclophosphamid ist mit Erfolg eingesetzt worden, Angaben über auftretende Nebenwirkungen sind dabei sehr unterschiedlich. Bei Wegener'scher Granulomatose mit Nierenbeteiligung scheint es das Medikament der 1. Wahl zu sein (61). Die Angaben über Methotrexat sind unterschiedlich (20, 69). Die Zahl der in der Literatur angegebenen Patienten reicht nicht aus, endgültige Angaben über dieses Medikament zu machen.

Chlorambucil: Hollander und Manning (57) berichteten 1966 von einem Fall, der erfolgreich mit Chlorambucil (Dosierung zwischen 12 und 2 mg pro Tag) behandelt wurde, nachdem eine Vorbehandlung mit 80 mg/d Prednison über 9 Tage keinen Erfolg gebracht hatte. Sie kombinierten diese Therapie mit Prednison (20 mg/die). Es kam zur raschen Therapieantwort, ein Jahr später war der Patient immer noch in einer Vollremission.

Berglund et al. (13) berichten von fünf Patienten, die mit Chlorambucil und Prednison behandelt wurden. Drei Patienten sprachen nach 14 bzw. 48 Monaten gut auf die Therapie an, zwei Patienten starben, beim ersten war die Erkrankung zu weit fortgeschritten, beim zweiten mußte Chlorambucil abgesetzt werden, weil eine hämorrhagische Diathese aufgetreten war.

Israel und Patchefsky (61) gaben zehn Patienten Chlorambucil, acht davon als Initialtherapie. Bei drei Patienten erfolgte keine Besserung, bei sieben kam es zum befriedigenden Erfolg. Fünf von diesen Patienten wiesen nur einen Befall der Lunge auf.

Methotrexat: Methotrexat mit einer Dosierung von 50 mg, später 15 mg intravenös, nach 2 Wochen per os, wöchentlich gegeben, brachte in 2 Fällen (Capizzi und Bertino (20)) 26 bzw. 30 Monate andauernde Remissionen, ohne daß stärkere Nebenwirkungen auftraten.

Beck und Siegenthaler, zitiert nach (69), hatten mit einer Dosierung von 50 mg wöchentlich nur vorübergehenden Erfolg.

Cyclophosphamid: Bei fünf Patienten verwendeten Israel und Patchefsky (61) Cyclophosphamid und zwar, nachdem andere Medikamente (Azathioprin, und Chlorambucil) keinen Erfolg erbracht hatten. Eine Besserung der Erkrankung trat zwar in allen Fällen ein, doch mußten bei vier Patienten wegen auftretender starker Nebenwirkungen die Medikamente abgesetzt werden, ein Patient starb an einer Infektion.

Reza et al. (100) behandelten zehn Patienten mit Wegener'scher Granulomatose mit Nierenbefall mit Cyclophosphamid (Dosierung: Initialdosis 150-200 mg/die, Erhaltungsdosis 65-150 mg/die). Die Beobachtungszeit betrug 7 Jahre. Die mittlere Heilungsdauer betrug 38 Monate. Bei neun Patienten kam es zur anhaltenden Vollremission, nur bei einer Patientin kam es zu einem Rezidiv, das erfolgreich mit Cyclophosphamid behandelt wurde. Die Autoren bezeichnen Cyclophosphamid bei der Wegener'schen Granulomatose als Therapeuticum der ersten Wahl.

Urbanitz et al. (138) berichten über vier Patienten mit Wegener'scher Granulomatose. Bei einem dieser Patienten wurde die Diagnose erst nach

dem Tode autopsisch gesichert. Bei einem Fall brachte die Monotherapie mit Steroiden zwar vorübergehend Erfolg, der Patient verstarb jedoch an einem Rezidiv. Ein Patient erhielt initial Azathioprin (200 mg) und Prednison (150 mg), als Dauertherapie 140 mg Azathioprin und 12 mg Prednison. Vier Jahre nach Behandlungsbeginn war er beschwerdefrei. Der letzte Patient wurde mit Methotrexat initial 5 mg/die, als Erhaltungsdosis 2.5 mg/die, kombiniert mit Prednison, behandelt. 8 Jahre nach Behandlungsbeginn war er ohne Anzeichen eines floriden Krankheitsprozesses.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nach Durchsicht der Literatur folgende Angaben gemacht werden können: Eine Monotherapie mit Cortisol, die selten angewandt wurde, bringt keinen ausreichenden Erfolg (138). Die besten Kombinationen scheinen Chlorambucil und Prednison (13, 60, 61, 138) oder die Kombination Azathioprin und Prednison (13, 60, 69, 90, 134, 138) sowie Cyclophosphamid und Prednison, zumindest bei gesicherter Nierenbeteiligung zu sein (100).

4.9.8 Eigene Kasuistik zur Wegener'schen Granulomatose:

1) Der Patient, M. M., ♂, geb. 6.9.1942. Als erste Symptome fielen im März 1970 blutiger Husten und Appetitlosigkeit auf. Am 14.4.1970 wurde der Patient in der Universitätsklinik Marburg stationär aufgenommen. Eigenanamnese und vegetative Anamnese waren bis auf die Appetitlosigkeit unauffällig. Folgende pathologische Befunde wurden festgestellt: Reduzierter Allgemeinzustand, Dyspnoe, bräunlich-schwarze Hautflecken am Stamm, holosystolisches Herz-Geräusch und Teerstuhl. Als krankhafte Labordaten fanden sich ein Kaliumwert von 5.4 mval/l im Serum, Kreatinin im Serum 5.2 mg %, Harnstoff 174 mg %. Das Gesamteiweiß lag bei 5.5 g %, die Elektrophorese zeigte eine Hypalbuminämie. Im Urin war Eiweiß dreifach positiv. Im Sediment fanden sich Zylinder und reichlich Erythrozyten. Der Knochenmarksbefund zeigte eine verminderte Erythropoese und eine links verschobene Granulopoese. Im Röntgenbild zeigte sich eine Verschattung im linken Oberfeld mit ein-

zelen Infiltrationen in beiden Unter- und Mittelfeldern. Die Nierenpunktion ergab eine subakute, nekrotisierende Glomerulonephritis, die Histologie einer Tracheapunktion zeigte eine granulierende, ulzerierende Tracheitis. Beide Befunde können einer Wegener'schen Granulomatose entsprechen. Als Therapie wurde zuerst Endoxan[®], 200 mg i.v. 10 Tage lang eingesetzt, nach 9 Tagen Pause erhielt der Patient nochmals täglich 200 mg i.v. 5 Tage lang. Wegen eines Leukozytensturzes mußte Endoxan[®] abgesetzt werden. Anschließend wurde der Patient kombiniert mit Imurek[®] und Prednison (mittlere Dosis 25 mg) behandelt. Diese Therapie erhielt der Patient bis zu seinem Tode am 29.5.1970. Zwar besserten sich sowohl der Lungen- als auch der Hautbefund, doch sowohl die Verschlechterung des Allgemeinbefindens als auch der Nierenbefund waren progredient. Die Sektion bestätigte die Diagnose der Wegener'schen Granulomatose.

2) Die Patientin, B.C., ♀, geb. 1.12.59, kam am 4.10.1974 zur stationären Aufnahme. Seit 1971 war sie in HNO-fachärztlicher Behandlung wegen eines chronischen Schnupfens und Vergrößerung von Rachen- als auch Gaumenmandeln. In der Eigenanamnese sind erwähnenswert: Häufige Tonsillitiden, 1971 Tonsillektomie, 1973 Kiefernhöhlen-OP und Stirnhöhlenvereiterung, 1974 Nasenscheidewandoperation, September 1974 Tympanoplastik rechts. Die Patientin gab einen Gewichtsverlust von 10 kg in 3 Wochen an. Bei der Aufnahme fiel eine hochgradige Schwerhörigkeit links auf. Der Blutdruck war auf 160/95 mm Hg erhöht. Der Allgemeinzustand war deutlich reduziert. Folgende pathologische Labordaten wurden festgestellt: BSG 78/115 mm n.W., Thrombozyten 675.000, in der Elektrophorese eine Erhöhung der γ -Globuline auf 21.8 rel %, die Immunelektrophorese ergab qualitativ Ig A 315, Ig M 171, Ig G 2126 mg %. Im Urin war eine Spur Eiweiß nachweisbar. Harnpflichtige Substanzen waren bei Aufnahme noch normal. Der Rheumafaktor war dreifach positiv. Der AST war auf 600 I.E. erhöht. Die Röntgenuntersuchung der Lunge ergab eine walnußgroße Verschattung im rechten Unterfeld. Das Bild entsprach am ehesten einer Tuberkulose. Es konnten jedoch keine Tuberkelbakterien nachgewiesen werden. Die Nasenscheide-

wandbiopsie ergab am 15.1.75 eine nekrotisierende, ulzerierende und granulomatöse Entzündung mit panarteritis-ähnlichen Arterienveränderungen. Am 15.11.74 war in der Chirurgischen Klinik Marburg der rechte Unterlappen der Lunge reseziert worden, nachdem trotz antibiotischer Therapie der Herd größer wurde. Die histologische Untersuchung ergab einen tuberculose-ähnlichen Befund, ohne daß säurefeste Stäbchen gefunden werden konnten; ähnliche Veränderungen werden auch bei der Wegener'schen Granulomatose beschrieben. Nach Diagnosestellung am 15.1.75 (s.o.) wurde die Therapie mit Azathioprin (Initialdosis 150 mg/d, Erhaltungsdosis 50 mg/d) und Ultralan[®] (Initialdosis 60 mg, Erhaltungsdosis 30 mg) eingeleitet. Mit Hilfe dieser Therapie ließ sich die im Laufe des stationären Aufenthaltes auftretende Erhöhung harnpflichtiger Substanzen im Serum zwar zeitweilig verbessern, die Progredienz des Nierenbefundes wurde auf lange Sicht jedoch nicht aufgehalten. Die Patientin verstarb am 22.2.75 im Coma urämicum in einem auswärtigen Krankenhaus. Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

3) Die Patientin, H.G., ♀, geb. 13.8.03, kam am 10.9.71 zur stationären Aufnahme, nachdem in einem auswärtigen Krankenhaus eine Lungenbiopsie durchgeführt worden war. Die histologische Untersuchung des Pathologischen Instituts der Universität Münster hatte den Befund einer Wegener'schen Granulomatose ergeben. Als erste Symptome waren im August 1971 Belastungsdyspnoe und Reizhusten mit Auswurf aufgetreten. Aus der Eigenanamnese sind eine Uterusexstirpation 1945, ein Herzinfarkt 1970 mit nachfolgender Lungenembolie erwähnenswert. Außerdem gab die Patientin eine Gewichtsabnahme von 12 kg in 3 Monaten an. Der klinische Befund ergab eine Lippencyanose, Ruhedyspnoe, ein systolisches Geräusch über allen Herzostien und einen erhöhten Blutdruck von 170/90. Alle Labordaten und immunologischen Untersuchungen (LE-Faktor, Rheumafaktor, antimitochondrialer Faktor und Coombstest) waren im Normbereich. Das Röntgenbild der Lunge zeigte einen raumfordernden Prozeß links im anterioren Oberlappensegment mit beginnender Einschmelzung. Eine Biopsie der Nasenschleimhaut zeigte das Bild einer chronischen Entzündung,

die aber nicht krankheitsspezifisch war. Eine bei der Bronchoskopie durchgeführte PE der Bronchialwand zeigte ebenfalls eine ausgeprägte, nekrotisierende und granulierende Entzündung, eine endgültige Sicherung der Diagnose einer Wegener'schen Granulomatose war aber wegen fehlender Gefäßveränderungen nicht möglich. Als Therapie erhielt die Patientin Endoxan[®] 200 mg i.v. pro Tag, 23 Tage lang (Gesamtdosis 5 g), kombiniert mit Solu Decortin^H (Initialdosis 60 mg, dann langsam abgesetzt). Der Röntgenbefund besserte sich deutlich. Eine Kontrolluntersuchung im Mai 1976 zeigte eine völlige Rückbildung dieses Lungenprozesses, eine Therapie war seit Entlassung (1971) nicht mehr erforderlich gewesen. Die Patientin gab an, sich seitdem völlig wohl zu fühlen.

5. Diskussion =====

5.1. Diskussion Methoden

5.1.1 Materialsammlung:

Mit Hilfe des medizinisch statistischen Institutes der Universitätsklinik Marburg wurden die Kranken, die stationär behandelt wurden, auf Grund der Verschlüsselungsnummer ermittelt. Zusammen mit der Durchsicht der Kartei der hämatologischen Ambulanz konnten so die Kranken des gewählten Zeitraumes erfaßt werden. Ein Teil der Patienten war in regelmäßiger Kontrolle, bei einem weiteren Teil konnten die notwendigen Informationen schriftlich von den Hausärzten erhalten werden, und die Patienten, bei denen diese Voraussetzungen nicht zutrafen, wurden persönlich aufgesucht, befragt und z.T. untersucht. Es gelang damit in allen Fällen, den aktuellen Gesundheitszustand und die eventuelle Dauertherapie zu ermitteln.

5.1.2 Exstirpationsmethode:

Die Erfassung der Daten, Befunde und Therapienerfolge mit Hilfe eines Exstirpationsbogens. Da in den Krankengeschichten viele Angaben fehlten, bzw. verschiedene Untersuchungen nicht bei allen Patienten durchgeführt wurden, gestaltete sich die Auswertung zum Teil schwierig. Es wurden jedoch in nahezu allen Fällen die wichtigsten Fakten erhoben, sie konnten somit ausgewertet werden.

5.1.3 Statistik:

Auf Grund der Tatsache, daß für jedes einzelne Krankheitsbild nur geringe Fallzahlen vorlagen, konnten statistische Auswertungen nur in sehr begrenztem Umfang durchgeführt werden. Zum Teil wurden die Ergebnisse sogar in Einzelkasuistiken aufgeführt.

Bei den Erkrankungen ITP, AHA und LE wurden Profile für das Alter, Geschlecht, usw. angefertigt. Es war aber auch hier die Fallzahl sehr klein.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Diskussion der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura:

Als Therapie der ersten Wahl der ITP gilt die Gabe von Glucocorticosteroiden. Da die Möglichkeit besteht, daß es sich um eine akute Form des Morbus Werlhof bzw. eine toxisch allergische Thrombozytopenie handeln könnte, ist diese Therapie als erste Maßnahme auf jeden Fall bei einer frisch diagnostizierten Thrombozytopenie indiziert. Erst wenn die Gabe von Glucocorticosteroiden keinen Erfolg hat, oder wenn eine Dauertherapie mit ihnen nötig wird, die mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen belastet sein kann, ist die Milzexstirpation als Therapie der zweiten Wahl indiziert. Dabei ist es für den Erfolg der Operation wichtig, zu wissen, ob die Milz wirklich der Hauptabbauort der Thrombozyten ist. Der Erfolg der Operation ist nach den Literaturangaben groß (157 Vollremissionen bei 167 Operierten). Bei bestehender Kontraindikation zur Operation (Alter, usw., Ablehnung der Operation) besteht die weitere Möglichkeit der Behandlung mit immunsuppressiven Substanzen. Die Literaturübersicht ergibt, daß ein Therapieversuch mit Azathioprin gerechtfertigt ist, etwaige Nebenwirkungen erscheinen nicht gravierend (reversible Markdepression). Weitere Medikamente, die zum Teil mit Erfolg eingesetzt wurden, sind Cyclophosphamid und Vincristin. Doch erscheint ihr Einsatz nur in Einzelfällen gerechtfertigt, da erheblichere Nebenwirkungen der Therapie zu erwarten sind. Eine Einzelbeobachtung, daß es unter einer Rötelninfektion zum Anstieg der Thrombozyten kam, veranlaßte einen Autor, Rötelnimpfstoff als Therapeuticum einzusetzen. Der Erfolg dieser Maßnahme erscheint jedoch fraglich, da von fünf Patienten nur zwei in eine Vollremission kamen.

In der Universitätsklinik Marburg wurden von 1965 bis 1976 26 Patienten mit ITP behandelt. Bei fünf Patienten wurde ein akuter Morbus Werlhof angenommen, bei drei dieser Patienten bestand der Verdacht der toxisch-allergischen Auslösung der Thrombopenie. Letztere Patienten sprachen ausnahmslos gut auf Glucocorticosteroide an. Bei elf Patienten mit chronischer ITP wurde 2 Monate bis 23 Jahre nach Diagnosestellung und Versagen von Glucocorticosteroiden die Milz exstirpiert.

Die Erfolge der Milzexstirpation entsprachen den Literaturangaben. In allen Fällen kam es zum Therapieerfolg, wobei Normalwerte von Thrombozyten allerdings nur in 6 Fällen erreicht wurden. Keiner der splenektomierten Patienten war postoperativ zu irgendeiner Zeit therapiebedürftig. Die Glucocorticosteroidmonotherapie brachte zwar in den meisten Fällen einen Anstieg der Thrombozyten, eine Vollremission konnte außer in Fällen von akuter Form der ITP jedoch nicht erreicht werden. Von fünf Patienten, die Azathioprin, kombiniert mit Glucocorticosteroiden, erhalten hatten, kam es bei zwei Patienten zu einer Vollremission unter Dauertherapie. Die drei restlichen Patienten sprachen nicht auf Azathioprin an. Ein Therapieversuch mit Azathioprin erscheint daher bei Kontraindikation zur Milzexstirpation gerechtfertigt zu sein. Unsere Ergebnisse entsprechen somit den Angaben in der Literatur.

5.2.2 Diskussion der autoimmunhämolytischen Anämie:

Die Therapie der ersten Wahl bei der AHA ist die Gabe von Glucocorticosteroiden, wobei besonders die akuten Verlaufsformen günstig beeinflusst werden. Bei Versagen der Glucocorticoide kommt als Therapie der zweiten Wahl die Milzexstirpation in Frage. Voraussetzung hierfür ist aber der Nachweis, daß die Milz tatsächlich Hauptabbauort der Erythrozyten ist. Bei bestehender Kontraindikation gegen die Operation ist der Einsatz des Immunsuppressivums Azathioprin angezeigt. Die Thymektomie bei Kindern mit therapieresistenter AHA wurde von einem Autor in einem Fall mit Erfolg durchgeführt.

In der Universitätsklinik Marburg wurde die AHA mit Glucocorticosteroiden behandelt, wobei es in allen Fällen zur Besserung der Erkrankung (mindestens: Teilremission) kam. Bei späterer Therapieresistenz oder Ausbleiben einer Vollremission unter Glucocorticosteroiden wurde zusätzlich Azathioprin gegeben, das kombiniert mit Glucocorticosteroiden, auch als Dauertherapie allerdings nur zu Teilremissionen induzierte. In einem Fall, der nicht auf diese Medikamente ansprach, war die Milzexstirpation erfolgreich. Unsere Behandlungsergebnisse stimmen mit den Angaben in der Literatur überein, mit der Ausnahme, daß wir eine anhaltende Vollremission unter Azathiopringabe, wie sie von anderen Autoren beschrieben wurde, hier nicht gesehen haben.

5.2.3 Diskussion des Lupus erythematoses disseminatus:

Als Therapie der ersten Wahl ist bei LE-Patienten ohne Nierenbeteiligung die Gabe von Glucocorticoiden allgemein anerkannt, bei Nichtansprechen, als Therapie der zweiten Wahl, die Kombination von Glucocorticoiden und Azathioprin.

Bei Patienten mit Befall der Nieren (Lupus nephritis) hat sich die Anwendung einer Kombination aus Glucocorticoiden und Endoxan[®] in der Initialphase (falls keine Schwangerschaft besteht) der alleinigen Steroidtherapie gegenüber als überlegen erwiesen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß der LE mit Nierenbeteiligung eine besonders ernsthafte, das Leben akut gefährdende Erkrankung ist und daß die Schwangerschaft zu einer Exazerbation des LE führen kann, wird bei Graviden eine Interruptio aus medizinischer Indikation von den meisten Autoren als indiziert angesehen.

Bei 8 unserer 11 Fälle wurden Glucocorticoide, kombiniert mit Azathioprin, gegeben, womit bei den Patienten ohne Nierenbeteiligung gute Erfolge erzielt wurden. Bei den Patienten mit Nierenbeteiligung bzw. bei später auftretendem Nierenbefall konnte diese Kombination höchstens Teilremissionen erzielen. Es traten regelmäßig Rezidive auf. In einem Fall von LE mit Nierenbeteiligung wurden gleich nach Diagnosestellung Glucocorticoide und Endoxan[®] gegeben, worunter eine gute Therapieantwort erfolgte (s. Ergebnisse). Allerdings ist der Beobachtungszeitraum in diesem Fall noch zu kurz, um endgültige Aussagen zu treffen.

5.2.4 Diskussion des Pseudo-LE:

Das Pseudo-LE Syndrom wird als Komplikation der Therapie mit dem Venenmittel Venopyronum[®] beschrieben. Als Therapie dieser Erkrankung geben die Autoren der Erstbeschreibung die Gabe von Glucocorticosteroiden an, die aber auch nur bei schweren Verlaufsformen gegeben werden müßten. Wichtig sei das sofortige Absetzen von Venopyronum[®].

In der Marburger Universitätsklinik wurden ebenfalls zwei Patienten mit Pseudo-LE Syndrom behandelt, nur in einem Fall mußte kurzfristig Prednison nach einem Reexpositionsversuch mit Venopyronum[®] gegeben werden.

Unsere Beobachtungen decken sich mit den Angaben in der Literatur, beide Krankheitsverläufe waren gutartig. Über eventuelle Spätschäden lassen sich wegen des noch zu kurzen Beobachtungszeitraumes keine Angaben machen.

5.2.5 Diskussion der Dermatomyositis:

Bei der Dermatomyositis bzw. Polymyositis ist die wichtigste diagnostische Maßnahme die Fahndung nach einer bösartigen Grunderkrankung, da diese für die Prognose und Therapie wichtig ist. Besteht eine isolierte Dermatomyositis bzw. Polymyositis gilt als Therapie der ersten Wahl die Gabe von Glucocorticosteroiden. Bei Nichtansprechen der Therapie oder bei Auftreten von erheblichen Nebenwirkungen dieser Therapie kommt die zusätzliche Gabe weiterer Immunsuppressiva in Frage, wobei Methotrexat und Azathioprin gleich wirksam zu sein scheinen. Die Therapie der Dermatomyositis bei gleichzeitig bestehender bösartiger Erkrankung hat jedoch auf jeden Fall eine schlechte Prognose. Hier spielt die Therapie des Malignoms eine entscheidende Rolle. In der Universitätsklinik Marburg wurden vier Patienten mit Dermatomyositis behandelt. Bei zwei Patienten stellte sich erst im Verlauf der Erkrankung eine bösartige Grunderkrankung heraus. Die Therapie der Dermatomyositis war bei diesen beiden Patienten unbefriedigend. Die beiden anderen Patienten erhielten Glucocorticosteroide als Monotherapie, wobei es in beiden Fällen unter Dauertherapie nur zu Teilremissionen kam.

5.2.6 Diskussion der Sklerodermie:

Die Behandlung der Sklerodermie hat sich als sehr schwierig herausgestellt. Gegen einzelne Symptome, zum Beispiel das Raynaud Phänomen - Besserung der peripheren Durchblutung - existieren wirksame Mittel. Auch konnte mit Hilfe einiger Medikament die Hautelastizität heraufgesetzt werden. Über Besserungen des Befalls innerer Organe werden nur spärliche Angaben gemacht (Oesophagusdruckmessungen). D-Penicillin, das noch die beste Wirksamkeit zu haben scheint, ist mit einer

Vielzahl von Nebenwirkungen behaftet. Die Angaben über Griseofulvin sind vielversprechend, da auch der Befall innerer Organe beeinflußt zu werden scheint und schwere Nebenwirkungen nicht auftreten. Immunsuppressive Substanzen zeigen kaum eine Wirkung. Corticosteroide sind lediglich bei akuten Exazerbationen der PSS von Nutzen.

Allerdings existieren viele weitere positive Berichte über einzelne Medikamente. Es liegen aber keine kontrollierten Studien vor, und die Gruppen von Patienten sind im allgemeinen sehr klein. Ob ein wirklicher Erfolg mit diesen Therapeutica zu erreichen ist, muß noch überprüft werden.

In der Universitätsklinik Marburg wurden im Zeitraum von 1966 - 1976 nur zwei Patientinnen mit systemischer Sklerodermie behandelt. Im ersten Fall führte die Therapie von gefäßerweiternden Medikamenten und später Progesteron nicht zum Erfolg. Die Progredienz der Erkrankung konnte nicht aufgehalten werden. Im zweiten Fall, in dem Glucocorticosteroide allein, später kombiniert mit Azathioprin, gegeben wurden, konnten akute Schübe gut beeinflußt werden. Eine Miliartuberkulose, die möglicherweise als Komplikation der immunsupprimierenden Behandlung anzusehen ist, führte aber schließlich zum Tode der Patientin. Die Zahl an PSS Kranken an der Universitätsklinik Marburg ist zu klein, um einen Vergleich mit Angaben in der Literatur zu unternehmen.

5.2.7 Diskussion des Sjögrensyndroms:

Über die Therapie des Sjögrensyndroms finden sich in der Literatur nur wenige Angaben, kontrollierte Studien fehlen dabei völlig. Außer lokalen Maßnahmen, die auf jeden Fall angewendet werden sollten, wird der Einsatz von Glucocorticosteroiden bei schweren Fällen empfohlen. Die Gabe von Antilymphozytenserum erscheint ineffektiv und ist außerdem mit einer unverhältnismäßig großen Nebenwirkungsrate behaftet. Über den Einsatz von Azathioprin wurden keine Literaturstellen gefunden. In der Universitätsklinik Marburg wurden 3 von 5 Sjögrenkranken mit Azathioprin in Kombination mit Glucocorticosteroiden behandelt. Dabei kam es in allen Fällen zur Verbesserung der Tränensekretion und der Mundtrockenheit.

Bei gleichzeitig bestehender PCP konnte diese allerdings nicht beeinflusst werden. Die Monotherapie mit Cortisol (bei 2 Patienten) brachte keinen Erfolg. Der Einsatz von Azathioprin ist daher in schweren Fällen des Sjögrensyndroms gerechtfertigt.

5.2.8 Diskussion des Feltysyndroms:

Als gesicherte Therapie des Feltysyndroms gilt heute die Splenektomie, die allerdings nicht in jedem Fall zum Erfolg führt. Für den Einsatz von Medikamenten kommen nur die Fälle in Frage, die entweder nicht auf die Splenektomie ansprechen oder bei denen Kontraindikationen gegen diese Operation bestehen. Der Einsatz von Glucocorticosteroiden erscheint nicht geeignet, da die Infektanfälligkeit der leukopenischen Kranken noch gesteigert wird. Außerdem ist in der Literatur von keinem Fall berichtet worden, in dem Prednison zum dauerhaften Erfolg geführt hätte. Andere Substanzen wie Gold, Lithium oder Testosteron wurden in Einzelfällen gegeben, führten aber ebenso in keinem Fall zur anhaltenden Remission.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß keine wirksame medikamentöse Therapie des Feltysyndroms existiert. Der in der Universitätsklinik Marburg beobachtete Fall bestätigt dies. Hier waren Glucocorticoide wegen der gleichzeitig bestehenden heftigen rheumatischen Beschwerden kurzfristig versucht worden, allerdings ohne Erfolg. Erst die Splenektomie erbrachte einen Anstieg der Granulozyten und eine Besserung des Krankheitsbildes.

5.2.9 Diskussion der Wegener'schen Granulomatose:

Als Therapie der Wegener'schen Granulomatose gilt die Monotherapie mit Glucocorticosteroiden als nicht ausreichend. Die Kombination Azathioprin/Glucocorticosteroide erscheint nach der Literaturdurchsicht etwa gleich wirksam wie die Kombination Chlorambucil/Glucocorticosteroide zu sein. Bei der Wegener'schen Granulomatose mit Nierenbefall ist - nach Durchsicht der Literatur - der sofortige Einsatz von Cyclophosphamid erfolgsversprechend. Diese Substanz hat sich ebenfalls

Tabelle 3/II

Erkrankung	ITP	AHA	SLE	Pseudo LE	PSS	Sjö.	Wegener	Derm.	Felty
Therapie- resistente	3	0	./.	-	2	2	(2) d. Nierenbefall	2	./.
Todes- ursachen	1xunbek. 1xakutes Herzver- sagen 1xUnter- leibscarc. 1xSepsis	./.	3xNierenver- sagen 2xApoplex	-	1xMiliar- tbc 1xakutes Herzversag.	1xHerz/kreis- laufversagen	1xComa urämicum 1xtox. Herz/ Kreislaufver- sagen	1xCarcinom 1xRetikulose	./.
Therapie- formen	22 x C 5 x Aza+C 11xMilzex- stirpation	12xC 4xAza	8xAza;2xE; 8xC;2xReso- chin	1xC	1xC+Aza 1xGefäßm. Gestagene	2xC 3xAza+C	1xAza+C 2xCyclo+C	3xC 1xAza+C	erst C dann Milz- exstirpation

C = Glucocorticosteroide

A = Azathioprin

Cyclo = Cyclophosphamid

E = Endoxan

bei Versagen der Azathioprin/Glucocorticosteroid-Therapie bewährt, allerdings sprechen nicht alle Patienten mit Wegener'scher Granulomatose mit Nierenbeteiligung auf diese Therapie an.

In der Universitätsklinik Marburg wurde ein Patient mit Wegener'scher Granulomatose mit Nierenbeteiligung mit Endoxan[®] und Glucocorticosteroiden ohne Erfolg behandelt, zwar hatten sich der Lungen- und Hautbefund gebessert, der Nierenbefund wurde jedoch nicht beeinflusst. Die zweite Patientin mit Wegener'scher Granulomatose und Nierenbefall wurde mit der Kombination Azathioprin und Glucocorticosteroiden behandelt. Auch hier besserte sich zwar der Lungenbefund, der Befall der Nieren wurde allerdings nicht beeinflusst. Eine Patientin ohne Nierenbeteiligung kam unter Endoxan[®]/Decortin H[®] in eine anhaltende Vollremission. Da nur wenige Patienten mit Wegener'scher Granulomatose bei uns behandelt wurden, kann ein quantitativer Vergleich von Therapieerfolgen mit den Literaturangaben nicht sinnvoll durchgeführt werden.

6. Zusammenfassung =====

Es wurden für die Jahre 1965 - 1976 alle Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Marburg/Lahn mit idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (n = 26), autoimmun-hämolytischer Anämie (n = 12), Lupus erythematoses disseminatus (n = 11) (und Pseudo-LE), Dermatomyositis (n = 4), Sklerodermie (n = 2), Sjögrensyndrom (n = 5), Felty-Syndrom (n = 1) und Wegener'scher Granulomatose (n = 3) zusammengestellt und hinsichtlich ihrer Anamnese, Klinik, Laborbefunde, immunologischen Parameter und Krankheitsverläufe unter besonderer Berücksichtigung der Therapie ausgewertet. Die Therapieschemata und -ergebnisse wurden mit den Angaben in der Literatur verglichen, wobei statistische Vergleiche wegen der Kleinheit der Kollektive kaum in Frage kamen. Ziel der Arbeit waren eine kritische Überprüfung des eigenen Vorgehens in den letzten 10 Jahren und die Erarbeitung therapeutischer Richtlinien.

Im einzelnen wird deutlich, daß es für die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) seit Jahren ein allgemein anerkanntes therapeutisches Vorgehen gibt, das auch bei den Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Marburg mit einer Erfolgsrate angewandt wurde, die mit den Literaturangaben ganz weitgehend vergleichbar ist. Zunächst werden Glucocorticosteroide eingesetzt. Bleibt die Remission aus oder wird eine Dauertherapie mit Steroiden notwendig, so wird bei thrombokinetisch nachgewiesenem Hauptabbauort der Plättchen in der Milz splenektomiert und in > 90 % eine Vollremission erreicht, bei weiteren Patienten eine Teilremission. Bei Kontraindikationen gegen die Operation kommt eine Kombination der Glucocorticosteroide mit Azathioprin als Immunsuppressivum in Frage.

Auch bei der autoimmunhämolytischen Anämie (AHA) kommen Glucocorticosteroide in erster und die Splenektomie bei nachgewiesenem vorwiegendem Erythrozytenabbau über der Milz in zweiter Wahl, sowie Azathioprin in Kombination mit den Steroiden bei sog. primären Therapieversagern und Kontraindikationen gegen die Milzoperation in Frage. Parallel mit den Literaturangaben konnte ein Ansprechen auf Glucocorticosteroide bei allen AHA-Patienten der Medizinischen Universitätsklinik Marburg beobachtet werden; zusätzliche Gaben von Azathioprin induzierten bei späterer Therapieresistenz Teilremissionen. Anhaltende Vollremissionen unter Azathioprin, wie sie beschrieben wurden, fanden sich im eigenen Patientengut allerdings nicht.

Beim Lupus erythematoses disseminatus ist vor Behandlungsbeginn eine möglichst genaue Abklärung der Nierenbeteiligung erforderlich, so wie es Arbeiten gerade aus den letzten 2 Jahren (125, 39, 124) gezeigt und die eigenen Beobachtungen bestätigt haben. Bei Patienten ohne Nierenbeteiligung sind wieder Glucocorticosteroide als Medikament der ersten Wahl anzusehen. Bei Ausbleiben der Remission oder Erreichen nur einer Teilremission ist eine Kombination der Glucocorticosteroide mit Azathioprin die allgemein anerkannte Medikation der zweiten Wahl. Einige Autoren bevorzugten diese Kombination beim Lupus erythematoses disseminatus auch in erster Wahl und erzielten, wie das auch an 8 von 11 Patienten im eigenen Krankengut zu beobachten war, gute Thera-

pieerfolg, falls eine Nierenbeteiligung nicht vorlag. Nach Auskunft der neuesten Literatur und auf dem Hintergrund der eigenen Beobachtungen an der hiesigen Klinik kann heute festgehalten werden, daß beim LE mit Nierenbeteiligung initial Glucocorticosteroide in einer Kombination mit Cyclophosphamid (Endoxan[®]) anderen Regimen überlegen sind. Im Falle einer schnellen Progredienz der Niereninsuffizienz haben sich, in Parallele zur Behandlung von akuten Nierentransplantatabstoßungskrisen, in diesem Rahmen extrem hohe Glucocorticosteroiddosen, etwa 1000 mg jeweils an 3 (-5) Tagen, als überlegen erwiesen (Lancetarbeit aus 1976 i,p 163-166 (21)). Eine Ausnahme vom initialen Cyclophosphamideinsatz beim LE mit Nierenbeteiligung bedingt allerdings die Gravidität. Bei der Dermatomyositis ist nach Diagnosestellung und im allgemeinen vor Therapiebeginn ein zugrundeliegendes Malignom (23 - 24 % der Fälle), das eine spezielle Behandlung erforderlich machen könnte, auszuschließen.

Bei isolierter Polymyositis, bzw. Dermatomyositis, sind Glucocorticosteroide das allgemein anerkannte Medikament der ersten Wahl. Bei hoch akuten Fällen, Versagen der Glucocorticosteroidmonotherapie oder erheblichen Steroidnebenwirkungen (zumeist wegen hoher erforderlicher Steroiddosen) ist eine Kombination der Glucocorticosteroide mit Methotrexat oder Azathioprin erforderlich, die sich im Vergleich der Literatur als gleich wirksam erwiesen.

In unserem Patientengut konnten unter Glucocorticosteroidmonotherapie bei isolierter Dermatomyositis nur Teilremissionen erzielt werden. Die Behandlung der Sklerodermie stellt immer noch ein großes Problem dar. Therapieerfolge - wie eine Besserung des Raynaud Phänomens, der Hautelastizität - sind nur z.T. meßbar. Glucocorticosteroide haben nur bei wenigen Patienten in akuten Exazerbationen, Immunsuppressiva praktisch keine Wirkung gezeigt. Beide Substanzgruppen können nur immer wieder mit einigem Recht versucht, aber nicht zur gesicherten oder allgemein anerkannten Therapie gerechnet werden. Die erfolgversprechendsten Therapieversuche sind wohl mit Griseofulvin gemacht worden, obwohl über den möglichen Wirkungsmechanismus hier keine genauen Vorstellungen bestehen, und mit D-Penicillamin, dessen wohl noch beste

Wirksamkeit mit einer Vielzahl zum Teil schwerwiegender Nebenwirkungen erkaufte wurde. Alle anderen Therapieversuche lassen nur sehr vage Schlüsse und sicherlich keine Empfehlungen zu; auch aus den Therapieergebnissen bei den Patienten des eigenen Kollektivs mit Vasochilatationen, Progesteron, Glucocorticosteroiden und Azathioprin sind keine Therapieempfehlungen abzuleiten.

Größere oder kontrollierte Studien über die Behandlung des Sjögrensyndroms liegen nicht vor. Lokale Maßnahmen, wie die Gaben von Tränenflüssigkeitsersatz oder künstlichem Speichel, sind erforderlich. Im Sinne einer mehr kausalen Therapie sind bei schweren Fällen Glucocorticosteroide und Antilymphozytenserum (letzteres ohne Effekt und mit erheblichen Nebenwirkungen) eingesetzt worden, während Literaturangaben über einen Einsatz von Azathioprin fehlen. Im eigenen Patientengut war eine Glucocorticosteroidmonotherapie nicht erfolgreich, während die Kombination von Steroiden mit Azathioprin in 3 schweren Fällen Remissionen induzierte, so daß diese Kombination für schwere Fälle als empfehlenswert erscheint. Eine wirksame medikamentöse Therapie zur Behandlung des Felty Syndroms ist nicht bekannt. Die Splenektomie ist die Therapie der ersten Wahl. Bei Kontraindikationen haben sich Gold, Lithium oder Testosteron gelegentlich als günstig erwiesen - allerdings so selten, daß bei den unvorhersehbaren Schwankungen im Spontanverlauf von einer Sicherung dieser Therapie keine Rede sein kann. Es gilt noch festzuhalten, daß Glucocorticosteroide bei der Infektionsanfälligkeit der granulozytopenischen Patienten allgemein als kontraindiziert angesehen werden, auch wenn gleichzeitig bestehende rheumatische Beschwerden ihre Verwendung nahelegen können. Die einzige eigene Beobachtung endete mit einer anhaltenden Teilremission nach Splenektomie.

Bei der Wegener'schen Granulomatose sind die gleichwertigen Kombinationen Glucocorticosteroide/Azathioprin und Glucocorticosteroide/Chlorambucil bei fehlender Nierenbeteiligung und Cyclophosphamid (evtl. in Kombination mit Glucocorticosteroiden) bei bestehender Nierenbeteiligung oder Versagen der Initialtherapie anerkannte Therapieformen. Dadurch werden allerdings regelmäßige Remissionen induziert. So wurden bei zwei Patienten des eigenen Kollektivs zwar Lungen- und Hautbefunde, nicht aber die Nierenbefunde gebessert, und die Patienten verstarben, während eine Patientin ohne Nierenbefall in eine anhaltende Vollremission kam.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) AHN, Y.S., HARRINGTON, W.J., SEELMAN, R.C., EYTEL, C.S.:
Vincristine Therapy of Idiopathic and Secondary
Thrombocytopenias.
N. Eng. J. Med., 291: 376-380 (1974)
- 2) ALARCON-SEGOVIA, D., IBANEZ, G., KERSHENOBICH, D., ROJKIND, M.:
Treatment of Scleroderma.
Lancet, 1974 i, p. 1054-55
- 3) ALBEGGER, K.W., TILZ, G.P.:
Zum Sjögren-Syndrom und seiner Behandlung.
Ein Therapieversuch mit Antilymphozytenglobulin.
Z. Laryng. Rhinol., 51: 429-437 (1972)
- 4) ALDO, M.A., BENSON, M.D., COMERFORD, F.R., COHEN, A.S.:
Treatment of Wegener's Granulomatosis with Immunosuppressive
Agents.
Arch. Intern. Med., 126: 298-305 (1970)
- 5) AMOR, B., KAHAN, A., POMPIDOU, A., DELBARRE, F.:
Efficacité des immuno-dépresseurs dans la maladie lupique.
Nouv. Pres. med., 1: 1699-1702 (1972)
- 6) APTEKAR, R.G., STEINBERG, A.D., DECKER, J.L.:
Complications of Cytotoxic Agents in Systemic Lupus
Erythematosus and Rheumatoid Arthritis.
Arthritis Rheum., 16: 533 (1973)
- 7) APOSTOLOFF, E., REITZIG, P., APOSTOLOFF, G.:
Immunosuppressive Therapie des Lupus erythematoses
visceralis.
Dtsch. Ges.wesen, 28: 390-393 (1973)

- 8) ARNETT, F.C., WHELTON, J.C., ZIZIC, T.M., STEVENS, M.B.:
Methotrexate Therapy in Polymyositis.
Ann. rheum. Dis., 32: 536-546 (1973)
- 9) BAER, R.L.:
Dermatomyositis.
Arch. Derm., 99: 629-631 (1969)
- 10) BARNES, C.G., TURNBULL, A.L., VERNON-ROBERTS, B.:
Felty's syndrome.
A clinical and pathological survey of 21 patients
and their response to treatment.
Ann. rheum. Dis., 30: 359-374 (1971)
- 11) BEGEMANN, H.:
Klinische Hämatologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage 1975
- 12) BENSON, M.D., ALDO, M.A.:
Azathioprine Therapy in Polymyositis.
Arch. Intern. Med., 132: 547-551 (1973)
- 13) BERGLUND, G., HANSSON, L., PESRSSON, B., VIKGREN, P.:
Combined Chlorambucil and Prednisolone treatment of five
patients with Wegener's Granulomatosis.
Acta med. scand., 191: 5-9 (1972)
- 14) BLUESTONE, R., GRAHAME, R., HOLLOWAY, V., HOLT, J.L.:
Treatment of Systemic Sclerosis with D-Penizillamine.
Ann. Rheum. Dis., 29: 153 (1970)
- 15) BOURONCLE, B.A., DOAN, C.A.:
Treatment of Refractory Idiopathic Thrombocytopenic
Purpura.
J.A.M.A., 207: 2049-52 (1969)

- 16) BOURONCLE, B.A., DOAN, C.A.:
Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Treated
with Azathioprine.
N. Eng. J. Med., 275: 630-635 (1966)
- 17) BOURONCLE, B.A., SMITH, E.J., CUPPAGE, F.E.:
Treatment of Wegener's Granulomatosis with Imuran.
Am. J. Med., 42: 314-318 (1967)
- 18) BRENNAN, M.F., RAPPEPORT, J.M., MOLONEY, W.C., WILSON, R.E.:
Correlation between Response to Corticosteroids and
Splenectomy for Adult Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.
Am. J. Surg., 129: 490-492 (1975)
- 19) CAMERON, J.C., BOULTON-JONES, M., ROBINSON, R., OGG, C.:
Treatment of Lupus Nephritis with Cyclophosphamide.
Lancet 1970 i.i./p. 846-849
- 20) CAPIZZI, R.L., BERTINO, J.R.:
Methotrexate Therapy of Wegener's Granulomatosis.
Ann. Int. Med., 74: 74-79 (1971)
- 21) CATHCART, E.S., IDELSON, B.A., SCHEINBERG, M.A., COUSER, W.G.:
Beneficial Effects of Methylprednisolone "Pulse"
Therapy in Diffuse Proliferative Lupus Nephritis.
Lancet 1976 i, p. 163-166
- 22) CHARLES, C.R., CARMICK, E.S.:
Skin Temperature Changes in Raynaud's Disease After
Griseofulvin.
Arch. Derm., 101: 331 (1970)
- 23) CHECINSKA, Z., GALAZKA, A., SZKLARZ, E., STEPIEN-DOBROWSKA, M.,
MIKLASZEWSKA, M.:
Results of Long-term treatment of visceral Lupus
erythematosus with corticosteroids.
Wiad. Lek., 27: 1953-1958 (1974)

- 24) CHENG SIANG SEAH, WONG, K.H., CHEW, A.G., JAYARATHNANN, F.J.:
Cyclophosphamide in the Treatment of SLE.
Brit. J. Med., 1966/I, p. 333-336
- 25) CHLUD, K., LECHNER, E.:
Dermatomyositis - Indikation für Immunsuppressiva.
Dtsch. med. Wschr., 97: 1943-45 (1972)
- 26) CLEMENT, F.:
Tentative de traitement de la thrombocytopénie chronique
idiopathique par le vaccin antirubôleux.
Schweiz. med. Wschr., 102: 1616-1617 (1972)
- 27) CORLEY, C.C., LESSNER, H.E., LARSEN, W.E.:
Azathioprine Therapy of "Autoimmune" Diseases.
Am. J. Med., 41: 404-411 (1966)
- 28) CURRIE, S., WALTON, J.N.:
Immunsuppressive Therapy in Polymyositis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 34: 447-452 (1971)
- 29) CZERNIELEWSKI, A., OLZEWSKA, Z.:
Results of prolonged treatment of patients with diffuse
Scleroderma with 6-Mercaptopurin.
Przeg. Derm., 62: 83-87 (1975)
- 30) DAROCZY, J., GYÖNGYVER, S.:
Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von D-Penicillamin
(Metalloprotease^R) bei Sklerodermie.
Münch. med. Wschr., 115: 1363-67 (1973)
- 31) DEICHER, H., FRICKE, R., KRULL, P.:
Behandlung chronischer Bindegeweberkrankungen mit Zytostatika.
Münch. Med. Wschr., 112: 506-515 (1970)
- 32) FAUCI, A.S., WOLFF, S.M., JOHNSON, J.S.:
Effect of Cyclophosphamide upon the immune response in Wegener's
Granulomatosis.
N. Engl. J. Med., 285: 1493-1496 (1971)

- 33) DOAN, C.A., BOURONCLE, B.A., WISEMAN, B.K.:
Idiopathic and Secondary Thrombocytopenic Purpura's
Clinical Study and Evaluation of 381 Cases over a period
of 28 Years.
Ann. Int. Med., 53: 861-876 (1960)
- 34) DONADIO, J.V., WAGONER, R.D., Mc DUFFIE, F.C.:
Treatment of Lupus Nephritis with Prednisolone and Combined
Prednisone and Azathioprine.
Ann. Int. Med., 77: 829-835 (1972)
- 35) DOVER, N.:
Salazopyrin (Azulfidine) Treatment in Scleroderma.
Isr. J. Med. Sci., 7: 1301-1303 (1971)
- 36) DRINKARD, J.P., STANLEY, T.M., DORNFELD, L., AUSTIN, R.C.,
BARNETT, E.V., PEARSON, C.M., VERNIER, R.L., ADAMS, D.A.,
LATTA, H., GONICK, M.C.:
Azathioprine and Prednisone in the treatment of Adults
with Lupus Nephritis.
Medicine, 49: 411-432 (1970)
- 37) DUBOIS, E.L.:
Ibuprofen for Systemic Lupus Erythematosus.
N. Engl. J. Med., 293: 779 (1975)
- 38) DUCK, H.J., ROSENKRANZ, M., ROGOS, R.:
Die immunsuppressive Therapie der Wegener'schen
Granulomatose.
Z.schr. ges. inn. Med., 26: 639-644 (1971)
- 39) FENG, P.H., JAYARATNANN, F.J., TOCK, P.C., SEAH, C.S.:
Cyclophosphamide in Treatment of Systemic Lupus
Erythematosus: 7 Years' Experience.
Brit. Med. J., 2: 450-452 (1973)
- 40) FINCH, S.T., CASTRO, O., COOPER, M., COVEY, W., ERICHSON, R.,
Mc PHEDRAN, P.:
Immunosuppressive Therapy of Chronic Idiopathic
Thrombocytopenic Purpura.
Am. J. Med., 56: 4-12 (1974)

- 41) FRIES, J.F., SHARP, G.C., Mc DEVITT, H.O., HOLMAN, H.R.:
Cyclophosphamide Therapy in Systemic Lupus Erythematosus
and Polymyositis.
Arthr. Rheum., 16: 154-162 (1973)
- 42) GARTMANN, H.:
Erste Erfahrungen mit Griseofulvin "fine particle" bei
der Behandlung von Hautmykosen.
Münch. Med. Wschr., 105: 730-33 (1963)
- 43) GEHRMANN, G.:
Therapie der autoimmunhämolytischen Anämien.
Dtsch. Med. Wschr., 95: 1984-1986 (1970)
- 44) GEHRMANN, G.:
Thrombokinetik und Splenektomie.
Blut, 25: 229 (1972)
- 45) GINZLER, E., SHARON, E., DIAMOND, H., KAPLAN, D.:
Long-term maintenance therapy with Azathioprine
in systemic lupus erythematosus.
Arthr. Rheum., 18: 27-34 (1975)
- 46) GINZLER, E., SHARON, E., DIAMOND, H., KAPLAN, D.:
Long-Term Experience with Azathioprine in Systemic
Lupus Erythematosus.
Arthr. Rheum., 16: 546 (1973)
- 47) GIORDANO, M., ARA, M., CAPELLI, L., TIRRI, G.,
PETTINATO, G., VATTI, M.:
Osservazioni eseguite in 25 pazienti di sclerodermia
sistemica progressiva curati mediante somministrazione
a lungo termine di griseo fulvina.
Minerva Med., 64: 2451-2461 (1973)

- 48) GIORDANO, M.:
Griseofulvin for Scleroderma (letter).
Lancet 1967 i.i. p. 260
- 49) GOEBEL, K.M., GOEBEL, F.D., GASSEL, W.D., MUELLER, K.:
Immune Response in Patients with Autoimmune Thrombocytopenia and Autoimmune Haemolytic Anaemia Receiving Azathioprine.
Klin. Wschr., 52: 916-920 (1974)
- 50) GOEBEL, K.M., GASSEL, W.D., GOEBEL, F.D.:
Evaluation of Azathioprine in Autoimmune Thrombocytopenia and Lupus Erythematosus.
Scand. J. Haemat., 10: 28-34 (1973)
- 51) GOWANS, J.D., SALAMI, M.:
Response of rheumatoid arthritis with leucopenia to gold salts.
N. Eng. J. Med., 288: 1007-1008 (1973)
- 52) GUPTA, R.C., ROBINSON, W.A., SMYTH, C.J.:
Efficacy of Lithium in rheumatoid arthritis with granulocytopenia (Felty's syndrome).
Arthritis Rheum., 18: 179-184 (1975)
- 53) HARRINGTON, W.J., AHN, Y.S., GILIBERTI, J.J.:
Vincristine Therapy of Thrombocytopenia.
Blood, 40: 971 (1972)
- 54) HAYSLETT, J.P., KASHGARIAN, M., COOK, C.D., SPARGO, B.H.:
The Effect of Azathioprine on Lupus Glomerulonephritis.
Medicine, 51: 393-412 (1972)
- 55) HILGARTNER, M.W., LANZKOWSKY, P., SMITH, C.H.:
The Use of Azathioprine in Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children.
Acta Pediat. Scand., 59: 409-415 (1970)

- 56) HITZIG, W.H., MASSIMO, L.:
Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia in Children
with Azathioprine.
Blood, 28: 840-850 (1966)
- 57) HOLLANDER, D., MANNING, R.T.:
The Use of Alkylating Agents in the Treatment of Wegener's
Granulomatosis.
Ann. Int. Med., 67: 393-398 (1967)
- 58) HOLLANDER, J.L., Mc CARTY, D.J.:
Arthritis and Allied Conditions.
Verlag Lea und Febinger, Philadelphia (8. Aufl.) 1972
- 59) IMMICH, H.:
Klinischer Diagnosenschlüssel.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1966
- 60) ISRAEL, H.L., PATCHESKY, A.S.:
Wegener's Granulomatosis of Lung: Diagnosis and Treatment
(Experience with 12 cases).
Ann. Int. Med., 74: 881-891 (1971)
- 61) ISRAEL, H.L., PATCHESKY, A.S.:
Treatment of Wegener's Granulomatosis of Lung.
Am. J. Med., 58: 671-673 (1975)
- 62) IVANOVA, M.M.:
Many year clinico-diagnostic treatment of patients
with systemic Lupus erythematosus.
Vop. Revm.,Moskau, 12: 26-31 (1972)
- 63) JANSSEN, G.T., BARAZZA, D.F., BALLARD, J.L., HONEYCUTT, W.M.,
DILLAHN, C.J.:
Generalized Scleroderma. Treatment With an Immunosuppressive
Agent.
Arch. Derm., 97: 690-698 (1968).

- 64) KAMPF, D., BAETHKE, R.:
Zur Therapie der Lupus-Nephritis mit Corticosteroiden
und Immunsuppressiva.
Dtsch. Med. Wschr., 26: 1420-1423 (1974)
- 65) KAPLAN, S.T., HAYSLETT, J.P., CALABRESI, P.:
Treatment of advanced Wegener's Granulomatosis with
Azathioprine and Duazomycin A.
N.Engl. J. Med., 278: 239-244 (1968)
- 66) KARDASZEWICZ, E., HARBAT-GRYLKA, A.:
Immunsuppressive treatment of autoimmune hemolytic anemias.
Pol. Tyg. Lek., 30: 109-111 (1975)
- 67) KERL, H., KLEIN, G., SANDHOFER, M.:
Zur Therapie sogenannter Kollagen- und Autoimmunkrankheiten.
Wien. Klin. Wschr., 85: 769-774 (1973)
- 68) KLEMM, D., BLOMCHEN, G.:
Behandlung der Dermatomyositis mit Azathioprin.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med., Bd. 74: 901-904 (1968)
- 69) KOSTNER, W., LOBBERS, P., UTHGENANNT, H., WEGENER, F.:
Die Wegener'sche Granulomatose.
Diagnostische Probleme und klinischer Verlauf unter immun-
suppressiver Therapie.
Schweiz. med. Wschr., 101: 1137-1142 (1971)
- 70) LAROS, R.K., SWEET, R.L.:
Management of idiopathic thrombocytopenic purpura during
pregnancy.
Am. J. Obst. Gynecol., 122: 182-91 (1975)
- 71) LAROS, R.K., PENNER, J.A.:
"Refractory" Thrombocytopenic Purpura Treated Successful
with Cyclophosphamide.
J.A.M.A., 215: 445-49 (1971)

- 72) LERATI, MERTENS, H.G.:
Immunsuppressive Behandlung einer bösartig verlaufenden
Dermatomyositis mit Zytostatika und Thymektomie.
Dtsch. med. Wschr., 99: 697-700 (1974)
- 73) LEVER, W.F.:
Dermatomyositis.
Arch. Derm., 105: 771-72 (1972)
- 74) LEWIS, P.D., SPIERS, A.S., PALLIS, C.A.:
Treatment of C.N.S. Involvement in Systemic Lupus Erythematosus.
Br. J. Med., 4: 42 (1974)
- 75) MAAS, D., SCHUBOTHE, H.:
Ein Lupus-erythematoses-ähnliches Syndrom mit antimitochondri-
alen Antikörpern.
Dtsch. Med. Wschr., 98: 131-139 (1973)
- 76) MAAS, D., MERZ, K.P., HAHN, J., SCHUBOTHE, H.:
Ein Lupus erythematoses ähnliches Syndrom mit anti-
mitochondrialen Antikörpern. Bericht über 21 Fälle.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 78: 895-898 (1972)
- 77) MACKAY, I.R., MATHEWS, J.D., TOH, B.H., BAKER, H.W., WALKER, I.:
A Sequential Trial Comparing Cyclophosphamide and Azathioprine
as Adjuncts in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus.
Aust. N.Z. J. Med., 4: 154-158 (1974)
- 78) MAHRLE, G., HERRMANN, W.P., STEIGLEDER, G.K.:
Hyaluronidase-Behandlung der progressiven Sklerodermie.
Hautarzt, 23: 305-307 (1972)
- 79) MAHER, J.F., SCHREINER, G.E.:
Treatment of Lupus Nephritis with Azathioprine.
Arch. Intern. Med., 125: 293-298 (1970)

- 80) MAIER, C., ZBINDEN, G.:
Die Behandlung der essentiellen Thrombopenie mit Methysergid.
Schweiz. med. Wschr., 101: 1818 (1971)
- 81) MALAVIYA, A.N., MANY, A., SCHWARTZ, R.S.:
Treatment of Dermatomyositis with Methotrexate.
Lancet 1968 ii, p. 485-488
- 82) MARMONT, A.M., DAMASIO, E.E.:
Clinical Experiences with Cytotoxic Immunosuppressive
Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.
Acta haemat., 46: 74-91 (1971)
- 83) MELLI, G., MAZZEI, D.:
Behandlung interner Krankheiten mit antilymphozytären
Globulinen.
Münch. Med. Wschr., 112: 523-526 (1970)
- 84) METZGER, A.L., BOHAN, A., GOLDBERG, L.S., BLUESTONE, R., PEARSON, C.M.:
Polymyositis and Dermatomyositis: Combined Methotrexate and
Corticosteroid Therapy.
Ann. Int. Med., 81: 182-189 (1974)
- 85) MIESCHER, P.A.:
Immunsuppressive Therapie bei immunhämatologischen Erkrankungen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 78: 764-765 (1972)
- 86) MOORE, R.A., BRUNNER, C.M., SANDUSKY, W.R., LEAVELL, B.S.:
Felty's Syndrome: Long-Term Follow-up After Splenectomy.
Ann. Int. Med., 75: 381-385 (1971)
- 87) MUHL, E., ADORF, A.:
Beitrag zur Therapie des systemischen Lupus erythematodes.
Med. Welt, 25: 366-67 (1974)
- 88) MÜLLER-SCHOOP, J.W., GROB, P.J., JOLLER-JEMELKA, GUGGISBERG, H.E.:
Pseudo Lupus: eine schwere Nebenwirkung eines Venenpräparates.
Schweiz. med. Wschr., 105: 665-668 (1975)

- 89) NEBE, H.:
Erfahrungen mit der Anwendung von Antimetaboliten bei
der Behandlung der Dermatomyositis.
Dermatol. Mschr., 158: 497-505 (1972)
- 90) NELIUS, D., STIEGLITZ, R., KLATT, R.:
Immunosuppressive Therapie der Wegenerschen Granulomatose.
Dtsch. Ges. wesen, 27: 1255-1257 (1972)
- 91) NELIUS, D.:
Grundriß der immunsuppressiven Chemotherapie.
Gustav Fischer Verlag, Jena, 1974
- 92) O'NEILL, J.A., SCOTT, H.W., BILLINGS, F.T., FOSTER, J.H.:
The role of splenectomy in Felty's syndrome.
Ann. Surg., 167: 81-84 (1968)
- 93) PAOLINO, J.S., KAPLAN, D., LAZARUS, R., EMMANUEL, G., DIAMOND, H.S.:
Phenformin and Ethyoestrenol in Scleroderma.
Lancet 1972 i, p. 1023 (1972)
- 94) PEARSON, C.M.:
Polymyositis and Dermatomyositis.
In: J.L. Hollander et al.: Arthritis and Allied Conditions
(8. Auflage) 1972, Verlag Lea u. Febinger, Philadelphia
- 95) PETRANYI, Gy., LEÖVEY, A., SZEGEDI, Gy., KAKUK, Gy., BOBORY, J.:
Therapy of Autoimmune Nephropathy with Steroids and
Cytostatics.
Acta Med. Sci. Hung., 28: 97-106 (1971)
- 96) PUFF, K.H., ZSCHOCKE, S.T.:
Differentialdiagnose und Therapie der "Polymyositis".
Internist, 7: 170-175 (1966)

- 97) RAU, R., WEBER, S., BÜNI, A.:
Allergisch-toxische Leberschädigung durch D-Penizillamin.
Schweiz. med. Wschr., 102: 1226-28 (1972)
- 98) RAU, R., PANDUROVIC, L., BÜNI, A.:
Gestagenbehandlung der Sklerodermie.
Dtsch. Med. Wschr., 97: 1283-88 (1972)
- 99) REIQUAM, C.W., PROSPER, J.C.:
Chronic idiopathic thrombocytopenia; treatment with prednisone,
6-mercaptopurine, vincristine, and fresh plasma transfusions.
J. Pediat., 68: 885-889 (1966)
- 100) REZA, M.J., DORNFELD, L., GOLDBERG, L.S., BLUESTONE, R.:
Wegener's granulomatosis. Long-term follow up of patients
with cyclophosphamide.
Arthritis Rheum., 18: 501-506 (1975)
- 101) RICKEN, D., MARSTELLER, H.J., BAACK, G.:
Immunsuppressive Behandlung der primär chronischen Polyarthritits
und des Lupus erythematodes disseminatus.
Med. Welt, 22: 1501-1506 (1971)
- 102) RILEY, S.T., ALDRETE, J.S.:
Role of Splenectomy in Felty's Syndrome.
Am. J. Surg., 130: 51-52 (1975)
- 103) ROBERTSON, J.H., CROZIER, E.H., WOODEND, B.E.:
Vincristine Therapy of Thrombocytopenias (letter).
N. Eng. J. Med., 292: 108-9 (1975)
- 104) RODNAU, G.P.:
Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma).
in: Hollander, J.L. et al.: Arthritis and Allied Conditions
(8. Auflage) 1972, Verlag Lea und Febinger, Philadelphia

- 105) ROSE, A.L., WALTON, J.N.:
Polymyositis: A Survey of 89 Cases with Particular Reference
to Treatment and Prognosis.
Brain, 89: 747-768 (1966)
- 106) ROSE, A.L.:
Childhood Polymyositis. A follow up Study with Special
Reference to Treatment with Corticosteroids.
Am. J. Dis. Child, 127: 518-522 (1974)
- 107) RUDERMAN, M., MILLER, L.M., PINALS, R.S.:
Clinical and Serologic observations on 27 patients with
Felty's syndrome.
Arthritis Rheum., 11: 377-384 (1968)
- 108) SANCHEZ-FAYOS, J.:
Immunsuppressive Substanzen in der Hämatologie.
Münch. Med. Wschr., 112: 530-536 (1970)
- 109) SAPORTA, L., GODEAU, P., DELRIEN, F., DELBARRE, F.:
La sclérodermie généralisée.
Traitement par les immuno-suppresseurs.
Nouv. Press. Med., 1: 1929-1930 (1972)
- 110) SCANNI, A.:
La polichemioterapia immunosoppressiva nella sindrome
di Sjögren.
Minerva Med., 63: 2383-2385 (1974)
- 111) SCHNEIDER, D.:
Die Behandlung der progressiven Sklerodermie mit Carnitin.
Zschr. inn. Med., 29: 544-9 (1974)
- 112) SCHOEN, R., BÜNI, A., MIELKE, K.:
Klinik der rheumatischen Erkrankungen
im Springer Verlag, Berlin/Heidelberg, 1970

- 113) SCHRAGO, R., MIESCHER, P.A.:
Le traitement de la dermatomyosite.
Schweiz. med. Wschr., 104: 1311-1316 (1974)
- 114) SHARON, E., KAPLAN, D., DIAMOND, H.S.:
Exacerbation of systemic lupus erythematosus after withdrawal
of azathioprine therapy.
Engl. J. Med., 188: 122-124 (1973)
- 115) SHARON, E., JONES, J., DIAMOND, H., KAPLAN, D.:
Pregnancy and azathioprine in systemic lupus erythematosus.
Am. J. Obstet. Gynecol., 118: 25-27 (1974)
- 116) SHELP, W.D., BLOODWORTH, M.B., RIESELBACH, R.E.:
Effect of Azathioprine on Renal Histologie and Function in
Lupus Nephritis.
Arch. Inter. Med., 128: 566-573 (1971)
- 117) SHULMAN, L.E., HARVEY, A.M.:
Systemic Lupus Erythematosus.
in J.L. Hollander: Arthritis and allied Conditions (8. Auflage)
1972, Verlag Lea und Febinger, Philadelphia
- 118) SIEGEL, R.C., FRIES, J.F.:
Intra-arterially Administered Reserpine and Saline in Scleroderma.
Arch. Intern. Med., 134: 515-518 (1974)
- 119) SILBER, W., GITLIN, N.:
Progressive Systemic Sclerosis. A follow-up report of
treatment with Potaba.
S. Afr. J. Med., 47: 1001-2 (1973)
- 120) SNAITH, M.L., HOLT, J.M.:
Chlorambucil in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus.
Am. Heart J., 87: 533-35 (1974)

- 121) SNAITH, M.L., HOLT, J.M., OLIVER, D.O., DUNNILL, M.S., HALLEY, W., STEPHENSON, A.C.:
Treatment of Patients with Systemic Lupus Erythematosus including Nephritis with Chlorambucil.
Br. Med. J., 1973 i i: 197-201
- 122) SODOMANN, C.P.:
Die chronisch-aggressive Hepatitis als Autoaggressions-
erkrankung.
In: Probleme der Immunologie und immunsuppressiven Therapie
der chronischen Hepatitis. XI. Ärztliches Seminar. Hrsg.
H. Henning, p. 11-15 (1973)
- 123) SOKOLOFF, M.C., GOLDBERG, L.S., PEARSON, C.M.:
Treatment of Corticosteroid-resistant Polymyositis with
Methotrexate.
Lancet 1971 i, p. 14-16
- 124) STEINBERG, A.D., DECKER, J.L.:
A Double-Blind Controlled Trial Comparing Cyclophosphamide,
Azathioprine and Placebo in the Treatment of Lupus Glomerulo-
nephritis.
Arthritis Rheum., 17: 923-937 (1974)
- 125) STEINBERG, A.D., KALTREIDER, H.B., STABLER, P.J., GOETZL, E.J.,
TALAL, N., DECKER, J.L.:
Cyclophosphamide in Lupus Nephritis: A controlled Trial.
Ann. Int. Med., 75: 165-171 (1971)
- 126) STEINBERG, A.D., SALISBURY, K.W., HADLER, N.M., MYERS, G.H.,
DECKER, J.L.:
Controlled Trial of Azathioprine, Cyclophosphamide or Placebo
in Lupus Nephritis.
Arthritis Rheum., 15: 456 (1972)

- 127) STÜGMANN, W.:
Erfahrungen in der Behandlung der Dermatomyositis mit
Immunsuppressiva.
Pädiat. und Pädol., 7: 305-310 (1972)
- 128) STREJCEK, J.:
Erfahrungen mit der Therapie des disseminierten Lupus
Erythematodes mit 6-Mercaptopurin.
Z. Rheumaforschg., 30: 40-44 (1971)
- 129) SULTAN, Y., DELOBEL, J., JEANNEAU, C., CAEN, J.P.:
Effect of Periwinkle Alkaloids in Idiopathic Thrombocytopenic
Purpura.
Lancet 1971 i, p. 496-497
- 130) SUSSMAN, L.S.:
Azathioprine in Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.
J.A.M.A., 202: 259-263 (1967)
- 131) SWANSON, M.A., SCHWARTZ, R.S.:
Immunosuppressive Therapy - The Relation between Clinical
and Immunologic Competence.
N. Engl. J. Med., 277: 163-170 (1967)
- 132) SZTEJNBOK, M., STEWART, N., DIAMOND, H., KAPLAN, D.:
Azathioprine in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus.
Arthritis Rheum., 14: 639-645 (1971)
- 133) TATTERSALL, M.H.N.:
Thrombopenic Purpura in Patient with Autoimmune Haemolytic
Anaemia, Successful Treated with Mercaptopurine.
Br. Med. J. 1967 iii, p. 93-94
- 134) TEISBERG, P., ENGER, E.:
Immunosuppressive therapy in Wegener's Granulomatosis.
Acta Med. Scand., 187: 7-9 (1970)

- 135) TILZ, G.P., ALBEGGER, K.W.:
Zur Problematik der Therapie des Sjögren-Syndroms mit ALG.
Z. Rheumaforschg., 32: 221-229 (1973)
- 136) TIO, H., van WIJK, L., de HAAN, E.:
Treatment of Progressive Systemic Sclerosis (PSS) with
Penicillamine.
Acta Med. Scand., 193: 477-480 (1973)
- 137) TUFANELLI, D.L.:
A Clinical Trial With Dimethyl Sulfoxide in Scleroderma.
Arch. Derm., 93: 724-725 (1966)
- 138) URBANITZ, D., HELLRIEGEL, K.P., DECK, K.A.:
Prognose der Wegenerschen Granulomatose bei frühzeitiger
immunsuppressiver Therapie.
Med. Welt, 25: 1833-37 (1974)
- 139) VARADI, D.P., LAWRENCE, A.M.:
Suppression of Raynaud's Phenomenon by Methyl dopa.
Arch. Intern. Med., 124: 13-18 (1969)
- 140) VERLIN, M., LAROS, R.K., JR., PENNER, J.A.:
Refractory Thrombocytopenic Purpura treated successfully
with Cyclophosphamide.
Blood, 40: 971 (1972)
- 141) WEBB, H.W., WILKINSON, A.H., DAVID, J.K.:
Autoimmune Hemolytic Anemia. Successful Treatment by
Thymectomy.
J. Ped. Surg., 9: 771-74 (1974)
- 142) WEBB, D.R., CURRIE, G.D.:
Pulmonary Fibrosis Masking Polymyositis Remission with
Corticosteroid Therapy.
J.A.M.A., 222: 1146-49 (1972)

- 143) WEINERMAN, B., MAXWELL, I., HRYNINK, W.:
Intermittent Cyclophosphamide Treatment of Autoimmune
Thrombocytopenia.
Can. Med. Ass. J., 111: 1100-1102 (1974)
- 144) WIMER, B.M., SLOAN, M.M.:
Remission of Felty's Syndrome with Long-Term Testosterone
Therapy.
J.A.M.A., 223: 671-73 (1973)
- 145) WINKELMANN, R.K., KIERLAND, R.R., PERRY, H.O., MOLLER, S.A.:
Treatment of Scleroderma with Sodium Dextrothyroxine.
Arch. Derm., 91: 66-69 (1965)
- 146) WINTROBE, M.M.:
Clinical Hematology (7. Auflage), 1974
Verlag Lea und Febiger, Philadelphia
- 147) WOZNIAK, K.-D., BRAUN, W.:
Erste Erfahrungen mit hochdosierter Hyaluronidase -
Langzeittherapie ("Hylase"-Dessau) in der Dermatologie.
Dtsch. Ges. wesen, 27: 1046-48 (1972)
- 148) WYSOCKI, K., OWCZAREK, L., WYSOCKI, H.:
Immunosuppressive treatment of autoimmune hemolytic
anemias and chronic ITP.
Pol. Arch. Med. Wewn., 51: 317-323 (1974)
- 149) van ZYL-SMIT, R., JACOBS, P.:
The Use of Vincristine in Refractory Auto-immune Thrombo-
cytopenic Purpura.
S. Afr. J. Med., 48: 2039-41 (1974)

8. Danksagung
=====

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Sodomann für die Überlassung des Themas, sowie die außerordentlich hilfreiche Unterstützung und Beratung während der gesamten Zeit der Ausarbeitung der Doktorarbeit danken.

9. Lebenslauf

=====

Am 5. 11. 1948 wurde ich als drittes Kind des Kaufmanns Rudolf Ortmann und seiner Ehefrau Trude Ortmann, geb. Leinung, in Wernigerode/Harz geboren. Nach der Flucht unserer Familie in den Westen 1951 zogen wir nach Dörnigheim/Main. Dort besuchte ich auch die Grundschule. Von 1959 bis 1968 ging ich auf das Helmholtz-Gymnasium in Frankfurt/Main. Am 19. 6. 1968 legte ich das Abitur ab. Vom Wintersemester 1968/69 bis zum Sommersemester 1974 studierte ich Medizin an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn.

Am 6. 10. 1971 bestand ich das Physikum, am 19. 12. 1974 bestand ich das Staatsexamen. Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich in Marburg/Lahn an der Universitätsklinik (4 Monate Chirurgie und 4 Monate Innere Medizin) und in Freiburg/Br. an der Universitätsklinik (4 Monate Hautklinik).

Am 27. 2. 1976 heiratete ich Brigitta Ortmann, geb. Kodym. Seit dem 1. Juli 1976 bin ich wehrpflichtiger Stabsarzt bei der Bundeswehr in Stadtallendorf.

10. Akademische Lehrer

=====

Meine akademischen Lehrer waren:

Die Professoren Dr. J.W. Rohen, Dr. G. Petry, Dr. F.J. Haberich,
Dr. H. Hensel, Dr. P. Karlson, Dr. G. Hildebrandt, Dr. W. Korans-
ky, Dr. W. Hort, Dr. R. Siegert, Dr. F. Schleyer, Dr. H. Hamel-
mann, Dr. W. Straub, Dr. H.C. Friederich, Dr. R. Buchholz, Dr.
O. Kleinsasser, Dr. F. Linneweh, Dr. G.A. Martini, Dr. D. Klaus,
Dr. G. Exner, Dr. H. Jacob, Dr. F. Heß, Dr. H. Gaul, Dr. G.
Rodeck.

